

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

432

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges, Rodolphe VALENTINI

Né le 25 Avril 1943, à Alger (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1969

**ÉTUDE CLINIQUE ET SPIROGRAPHIQUE
D'UNE PRÉPARATION DE CORTICOÏDES INJECTABLES
(21 phosphate et 21 acétate de Bétaméthasone)**

Président : M. KOURILSKY, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552225_0050

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Georges, Rodolphe VALENTINI

Né le 25 Avril 1943, à Alger (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1969

**ÉTUDE CLINIQUE ET SPIROGRAPHIQUE
D'UNE PRÉPARATION DE CORTICOÏDES INJECTABLES
(21 phosphate et 21 acétate de Bétaméthasone)**

Président : M. KOURILSKY, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969

A MES PARENTS

Qui ont consenti pour moi tant de sacrifices et ont toujours été pour moi un magnifique exemple.

Avec toute ma reconnaissance et toute ma tendresse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RAOUL KOURILSKY

Professeur de Clinique Médicale (Hôpital Saint-Antoine)

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait l'honneur de bien vouloir
présider cette thèse.*

En témoignage de ma profonde gratitude.



A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI DUWOOS

Médecin du Centre Hospitalier du Havre

*Qui m'a inspiré ce sujet de thèse et m'a
guidé dans ce travail de son expérience et
de ses conseils éclairés.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma res-
pectueuse reconnaissance.*

3) Etude d'un effet rémanent d'une première injection sur l'action d'une seconde injection faite de deux à huit jours plus tard	39
4) Action du mélange phosphate + acétate de Bétaméthasone dans les décompensations respiratoires des bronchiteux chroniques	42
Chapitre IV : OBSERVATIONS	43
Chapitre V : DISCUSSION	75
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	77
— <i>Latence d'action</i>	77
— <i>Durée d'action</i>	78
BIBLIOGRAPHIE	81

CHAPITRE I

GENERALITES

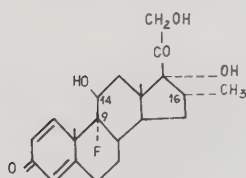
Lorsqu'il s'agit de traiter des asthmes sévères à dyspnée continue ou à crises subintrantes, non contrôlées par toutes les autres thérapeutiques, ou encore de traiter des insuffisants respiratoires en état de décompensation plus ou moins grave, l'utilisation de corticoïdes est souvent indiquée afin d'améliorer la perméabilité bronchiolaire compromise par l'hypersécrétion et par l'œdème de la muqueuse. Les qualités demandées à un corticoïde pour cet usage sont, en dehors de la discrétion des effets secondaires, une action anti-inflammatoire puissante, rapide et prolongée.

La voie parentérale semble souvent la plus avantageuse. Elle expose généralement moins aux accidents digestifs. De plus, selon la rapidité de la résorption et de la métabolisation des corticoïdes choisis, on peut obtenir un profil de l'activité anti-inflammatoire plus ou moins aigu et bref, ou au contraire prolongé pendant le temps désirable, selon l'indication précise.

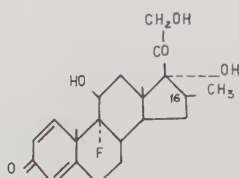
Au cours de ces phénomènes respiratoires aigus, il nous a paru intéressant d'essayer d'utiliser un corticoïde d'action rapide et prolongée. Il s'agit d'un mélange de deux sels de BÉTAMÉTHASONE, 21 phosphate d'action rapide mais généralement brève, et de 21 acétate en suspension d'action prolongée. Chaque dose injectable contient par ml une quantité de phosphate correspondant à 3 mg de Bétaméthasone alcool et une quantité d'acétate correspondant à la même dose.

Du point de vue chimique, la Bétaméthasone est un dérivé synthétique de la prednisolone. Ce corps est un stéréo-isomère de la dexaméthasone ou 9 alpha fluoro 16 alpha méthyl prednisolone. Ces deux isomères ne diffèrent que par la position du CH_3 sur le carbone 16 qui se trouve en position bêta dans la Bétaméthasone. Ainsi, la Bétaméthasone est la 9 alpha fluoro 16 bêta méthyl prednisolone.

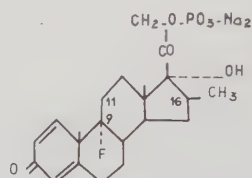
La solubilité du produit est assurée par estérification du phosphate disodique fixé en C_{21} :



DEXAMETHASONE



β METHASONE



PHOSPHATE DE β METHASONE

I. — Activité

1) Chez l'animal

Les activités anti-inflammatoires de la Bétaméthasone alcool et du 21 acétate sont 2,5 fois plus importantes, respectivement et à poids égal, que celles de la prednisolone et de l'acétate de prednisolone. L'activité éosinopénique est 3 à 5 fois plus forte que celle de la prednisolone et de son acétate. Enfin, l'activité diurétique est considérablement plus importante.

2) En clinique

J.H. TOOGOOD [20] rapportait en 1962 que, selon son expérimentation clinique, la dose orale minimale d'entretien pour les 37 asthmatiques étudiés était comprise entre 0,66 et 1 mg de Bétaméthasone (alcool) pour 10 mg de prednisolone.

S.C. BUKANTZ et ses collaborateurs [4] publièrent des conclusions comparables après une étude chez 39 enfants à dyspnée continue ; ils estimèrent que 0,6 mg de Bétaméthasone équivaut à environ 7,5 mg de prednisone.

E. SCHWARTZ [18] traita par la Bétaméthasone 30 sujets de quinze à soixante-deux ans atteints d'asthme à dyspnée continue depuis deux à vingt-huit années. Le traitement varia de un à seize mois. La dose d'entretien fut de 0,6 mg tous les deux jours à 1,8 mg par jour, en moyenne 0,6 mg à 0,9 mg par jour. Le résultat fut excellent chez 25 malades, bon chez 4 autres, assez bon chez un sujet.

En outre, 19 malades sur 20 qui avaient déjà reçu un autre corticoïde donnèrent leur préférence à la Bétaméthasone.

D.L. UNGER et R. BARTHOLEMEI firent des constatations comparables quant à l'activité comparée de la Bétaméthasone et de la prednisone [21] (0,5 mg pour 5 mg et parfois même 10 mg).

J. CHARPIN et Coll. [6], S. KOURILSKY [16] aboutissent à des conclusions analogues.

II. — Effets secondaires

E. SCHWARTZ [18], chez 30 asthmatiques chroniques âgés de douze à soixante-cinq ans, traités par 0,6 mg à 1,8 mg de Bétaméthasone *per os* pendant deux à seize mois, observe chez 6 d'entre eux les mêmes effets secondaires déjà provoqués par les corticoïdes antérieurement administrés (pendant quatorze à quatre-vingt-deux mois). Chez 3 autres malades, où aucun incident ne s'était produit lors du traitement antérieur corticoïde, des effets secondaires sont apparus à la suite du traitement à la Bétaméthasone au bout de deux à quinze mois : augmentation de poids, modifications du faciès, fourmillements ; par contre, 2 malades qui avaient eu des effets secondaires avec les corticoïdes antérieurement administrés, n'en présentaient plus avec la Bétaméthasone prise durant quatorze mois (hyperhydrose et modification du faciès).

Dans une autre série de 10 asthmatiques traités par les mêmes doses orales de B.M. sans autre corticoïde antérieur, durant un à quatorze mois, 4 cas d'effets secondaires identiques sont signalés.

J.H. TOOGOOD [20] rapporte, chez 22 asthmatiques chroniques, 6 cas d'effets secondaires objectifs dont 1 cas de nausées ayant nécessité une suspension temporaire de la Bétaméthasone *per os*. Ces malades avaient été préalablement traités et équilibrés par la prednisolone pendant six mois à plusieurs années. Ils reçurent ensuite des doses décroissantes de Bétaméthasone, de semaine en semaine, pour déterminer la dose minimale efficace de ce corticoïde qui était le plus souvent de 0,66 à 1 mg.

Les effets secondaires étaient cependant sans gravité : augmentation de l'appétit et du poids, faciès coloré, lunaire, acné, hirsutisme, crampes pouvant persister deux à trois semaines après l'arrêt du traitement.

J. CHARPIN et ses collaborateurs [6] ont observé une parfaite tolérance chez 36 sujets sur 49 traités avec des doses orales de 0,5 mg à 3 mg, le plus souvent 1,5 mg. Epigastralgies (6 cas), acné (3 cas), faciès lunaire (4 cas), œdèmes (2 cas) et variations pondérales ont été des incidents mineurs. La durée des traitements était de quelques jours à quelques mois, en moyenne quarante-deux jours.

III. — Retentissement biologique

Etudié par J. CHARPIN et Coll. [6], a été appréciable. Baisse modérée de la kaliurie dans 9 cas sur 28 étudiés, mais augmentation de plus de 100 % dans 5 cas. Natriurie augmentée de plus de 80 % chez 13 malades sur 28 et diminution légère de 30 % chez 9 autres.

La freination hypophysaire chez des sujets ayant reçu 1,5 mg par jour de Bétaméthasone a été appréciable au bout de cinq jours de traitement chez 7 malades sur 8 n'ayant jamais eu de corticoïdes. Le dosage des 17-céto stéroïdes urinaires montrait en effet une baisse moyenne de 30 %.

IV. — Intérêt de la forme injectable

Son intérêt (phosphate disodique) et, notamment, sa rapidité d'action et sa bonne tolérance ont été soulignés par S. KOURILSKY [16] qui a traité 19 asthmes graves par injections intra-musculaires de phosphate de B.M. : 8 mg par jour en une fois pendant quatre à six jours et souvent 2 mg par jour pendant encore deux à trois jours. La tolérance digestive fut excellente. Les perturbations hydro-électrolytiques furent négligeables : absence d'hypertension artérielle, baisse légère et transitoire du potassium sanguin.

L'augmentation de la natriurèse survient environ dans la moitié des cas et celles de la kaliurèse dans le tiers des cas : celle-ci est aisément compensée par la prise orale de sels de potassium.

La rapidité d'action du phosphate de Bétaméthasone en injection intra-musculaire est signalée notamment par S. KOURILSKY [16]. Selon cet auteur, elle est telle que la voie intra-veineuse est superflue.

Les effets secondaires cliniques sont souvent bénins et les effets biologiques, qui n'excluent pas une inévitable freination hypophysaire, sont le plus souvent compensés aisément sur le plan de l'équilibre électrolytique.

La forme injectable à effet rapide (phosphate disodique) permet d'éviter dans la plupart des cas les incidents digestifs.

Son association avec une forme à effet prolongé en suspension (acétate) peut vraisemblablement, grâce à la libération quotidienne régulière d'une dose utile de Bétaméthasone, diminuer également le risque d'effets secondaires importants, et permettre aussi de réduire les doses totales nécessaires au traitement d'un syndrome aigu ou subaigu.

CHAPITRE II

MALADES ETUDIÉS ET METHODOLOGIE

(Tableau I)

I. — Malades étudiés

1) Le mélange de corticoïdes a été administré une ou plusieurs fois, au total 53 fois, à 32 malades qui présentaient tous une dyspnée importante à caractère paroxystique, et chez lesquels le passé pathologique montrait que cette dyspnée était certainement en partie réversible. Ces malades présentaient soit un syndrome de bronchite spastique ou d'asthme ancien surinfecté, soit un syndrome d'asthme chronique à dyspnée continue, ou encore un syndrome d'asthme chronique à crises quotidiennes paroxystiques de dyspnée. Ces malades ont été l'objet d'une étude allergologique, d'une étude spirométrique avec notamment l'identification précise d'un syndrome obstructif partiellement réversible, avec augmentation nette de la sensibilité bronchomotrice pour les aérosols d'acétylcholine.

Acétylcholine

CONCENTRATION	1/1 000 000ème	1/10 000ème	1/1 000ème	1/100ème
Durée de l'aérosol	3 minutes	3 minutes	3 minutes	1 minute

On considère que le test à l'acétylcholine est positif pour une concentration donnée lorsqu'il existe une baisse du V.E.M.S. d'au moins 10 % pour cette concentration. Le spirogramme étant exécuté au cours d'une seule séance, les conditions de reproductivité du V.E.M.S. nous ont conduit à choisir ce seuil de 10 % comme traduisant une variation significative. Chez les malades très dyspnéiques, ou qui ont un V.E.M.S. inférieur à 800 ml, seul le test à l'aleudrine a été pratiqué, tantôt avec l'aérosol à 0,5 % pendant quarante-cinq secondes, tantôt mais plus rarement après inhalation d'une dose de micro-cristaux, d'aleudrine qui, chez des malades coopérants, s'est révélée en pratique avoir le même effet sur le broncho-spasme.

Ces épreuves pharmaco-dynamiques ont permis de définir ces malades comme possédant tous, à des degrés variables, une sensibilité broncho-motrice augmentée.

2) Le phosphate de Bétaméthasone pur, à la dose de 6 mg ou de 8 mg, a été administré 10 fois chez 9 malades, 5 qui avaient déjà reçu le mélange de corticoïdes et 4 malades supplémentaires. Les indications ont été les mêmes chez ces 4 malades que chez les 28 autres décrits ci-dessus.

3) Chez 23 malades, grands insuffisants respiratoires en état de décompensation plus ou moins sévère, avec hypoxie et hypercapnie, le mélange de corticoïdes a été injecté sous la forme d'une dose unique de 30 mg, soit 5 doses, et les effets cliniques et biologiques, notamment les effets sur l'évolution des gaz du sang, ont été observés dans les jours suivants; il s'agissait toujours de bronchiteux chroniques atteints d'un syndrome obstructif grave, parfois d'un syndrome mixte et entrés à l'hôpital à la suite d'une poussée de surinfection.

II. — Méthodes et techniques

Chez de tels malades fréquemment surinfectés qui présentent un état de dyspnée sévère, une polythérapie s'impose et, à côté des corticoïdes, sont notamment administrés des antibiotiques, cer-

N°	NOM	SEXE AGE (ans)	Ancienneté de la maladie	Bronchite spastique	Asthme Chronique (F.infectieux = I)		ALLERGIES		
					Dyspnée continue	Crises quotidiennes	Clinique	Biologiques EOS.	PH
1	CAUF.	M.47	9 ans	+				+	+
2	JAN.	M.45	6 ans	+			0	0	
3	ROE.	M.42	15 ans		+	+	+	0	
4	COUF.	F.35	23 ans		+ I	+	+	0	++
5	DUCH.	M.58	31 ans		+	+	+	+	
6	RIBL.	M.79	15 ans	+	+ I	+		0	
7	FOU.	M.65	15 ans		+	+		+	
8	GOUR.	F.44	11 ans		+	+	+	+	++
9 11	DESC. ***	F.48	7 ans		+ I	+	+	++	++
10	VAU.	M.45	12 ans		+	+	+	0	++
12	CAUF.	F.35	20 ans		+ I	+	+	+	++
13	BAR.	M.61	1 mois		+ I		0	+	++
14	CAR.	F.57	20 ans		+ I	+	+	0	++
15	HOI.	M.53	8 ans	+				0	
16	BCUD.	M.61	19 ans		+ I	+	+	+	++
17	COR.	F.45	2 ans		+ I	+	0	0	++
18	LEC.	M.66	20 ans		+ I	+	+		
19	GRE.	F.47	16 ans		+	+	0	0	++
20	CLO.	F.73	50 ans	+			0	0	
21	MAR.	F.58	8 ans		+ I	+	+	+	
22	HERV.	F.37	3 ans		+ I	+	+		
23 24 X	PACUE.	F.57	4 ans		+ I		0	+	++
25 XI	METT.	F.47	30 ans		+ I	+	+	+	++
26 XII	MORI.	M.51	28 ans	+			0	0	+
27 XIII	JARD.	F.64	30 ans		+ I	+	+	+	++
28 XIV	MAJE.	M.61	15 ans	+			0	0	
29 XV	GIBE.	M.66	4 ans		+ I	+	+	+	+
30 XVI	THIR.	F.59	30 ans		+ I	+	+	+	++
31 XVII	BOSS.	F.45	13 ans		+ I	+	+	+	++
IC *****	JEGO.	F.59	26 ans	+			0	0	
IIC	LEBR.	M.63	10 ans	+			0	0	
IIIC	HAUC.	M.53	7 ans	+			0	0	
XIIC 26C	MORI.	M.51	28 ans	+			0	0	

(*) Ce test à l'aleudrine fait en dehors de tout bronchospasme est négatif. Cependant, au cours de l'épisode de décompensation, le V.E.M.S. s'éleva de 450 à 850 ml. Ce fait montre bien l'existence d'un facteur labile dans ce syndrome obstructif.

(**) Très dyspnéique, la malade était capable de donner correctement le V.E.M.S., mais n'a pu subir une spirométrie complète. La variation du V.E.M.S. sans traitement atteste le caractère variable de la dyspnée.

TABLEAU I

Tests + Effets de la désensibilis.	Facteur psychique	Sensibilité bronchomotrice	
		Clinique	Acécholone en Aérosols concentration déclenchante ou Aleudrine : +n %
0	0	+	AL = + 27 %
	0	+	AL = + 6 % ■
0	0	+	AC = 10^{-2}
+	+	+	AL = + 52 %
+	+	++	AC = 10^{-6}
0	0	+	AL = + 17 %
	0	+	AL = + 27 %
0	+	+	AL = + 26,5 %
+	+	++	AC = 10^{-4}
+	0	+	AC = 10^{-3}
+		++	Spirographie Impossible (**)
0	+	++	AC = 10^{-4}
+	0	++	AC = 10^{-4}
		+	AL = +14,5 %
+	0	+	AL = + 34 %
0	+	++	AC = 10^{-4}
+	+	+	AL = + 10,6 %
+	+	+	AC = 10^{-2}
	+	+	AL = + 27 %
0	+	+	AL = + 43 %
	0		
0	+	+	AL = + 7 %
+	++	++	AC = 10^{-4}
+	0	++	AL = + 34 %
+	++	++	AC = 10^{-6}
0	0	+	AC = 10^{-3}
+	+	+	AC = 10^{-2}
+	0	+	AC = 10^{-2}
+	++	++	AC = 10^{-4}
0	0	+	AC = 10^{-2}
+	0	++	AL = + 34 %
0	0	+	AL = + 29 %
+	0	+	AC = 10^{-2}

(***) Malade examinée et traitée pour deux épisodes distincts, espacés de trois mois.

(****) Les chiffres romains concernent une première étude de 1964. La lettre C désigne les malades traités par le phosphate de bétaméthasone seul. Le malade désigné par le XIIC a reçu successivement les deux préparations de bétaméthasone.

taines analeptiques, tandis que sont effectuées des séances de kinésithérapie de désencombrement, ou même des séances de ventilation assistée instrumentale intermittente.

Ont été soigneusement évitées les administrations de bronchodilatateurs quelconques et, dans les quelques cas où l'intensité de la dyspnée en imposait l'indication, aucun examen du malade n'a été pratiqué avant une douzaine d'heures consécutives à une injection médicamenteuse d'une aminophylline quelconque.

1) Critères cliniques d'activité du corticoïde

A) *Amélioration de la dyspnée :*

Il nous a semblé utile de noter le délai d'apparition d'une amélioration franche de la dyspnée subjective. Quelle que soit notre réticence à noter des critères subjectifs et les réserves qui s'imposent à leur égard, celui-ci nous a paru devoir néanmoins être pris en considération, tant nous a paru appréciable l'amélioration du confort respiratoire des patients.

B) *Signes d'auscultation :*

Ces signes ont été classés en trois catégories : ronchus, sibilants, râles crépitants ou sous-crépitanants. Pour chacune de ces trois catégories, trois degrés d'intensité ont été fixés :

- premier degré : râles discrets en foyers épars ;
- deuxième degré : râles peu intenses mais disséminés ;
- troisième degré : râles intenses et disséminés dans la totalité des deux champs pulmonaires.

Des réserves s'imposent concernant cet essai de quantification des signes d'auscultation. Nous avons considéré que l'amélioration de l'auscultation était nettement significative, soit lorsqu'il y avait une disparition totale des signes, quel que soit leur degré initial, soit lorsqu'il y avait une baisse d'au moins trois degrés d'intensité.

C) *Au cours d'une première étude en 1964-1965, nous avons choisi un critère global d'amélioration clinique qui comportait, d'une part la disparition de la dyspnée de repos, et d'autre part la disparition des signes d'auscultation :*

Cette première étude n'est donc pas rigoureusement superposable à l'étude de 1968, en ce qui concerne les critères cliniques. Elle ne lui est superposable que pour l'appréciation de la dyspnée.

2) Critères spirographiques

La plupart de ces malades ont été vus en état de dyspnée intense et il était hors de question, avant l'injection des corticoïdes, de les soumettre à une spirométrie complète. Il nous est apparu que même en état de dyspnée accentuée, dans la plupart des cas, on pouvait obtenir quatre à cinq tracés valables de V.E.M.S. C'est donc la valeur absolue du V.E.M.S. qui a été retenue comme critère.

Une amélioration d'au moins 20 % a été jugée nécessaire du fait que ces spirométries se sont échelonnées dans le temps, à des heures différentes, et au cours de journées successives chez des malades qui sont, par définition, des instables ventilatoires et qui présentent en dehors de toute thérapeutique, des variations spontanées de leur syndrome obstructif.

3) Evolution des gaz du sang

Chez 23 grands insuffisants respiratoires admis dans l'unité de réanimation pour décompensation plus ou moins sévère avec hypoxie, hypercapnie importante, tous atteints de bronchopathie chronique obstructive, l'étude des gaz du sang a été faite avant l'injection d'une dose importante de 30 mg de mélange de corticoïde. Une nouvelle étude de la saturation oxyhémoglobinée et de la capnie a été faite le lendemain, au maximum dans les cinq jours suivant cette injection. La variation de la saturation en oxygène et de la

capnie a été étudiée statistiquement. D'autre part, sur la courbe d'homogénéité ventilatoire de l'Ecole de Nancy, ont été étudiées les améliorations de l'effet shunt dû à l'encombrement et à l'inhomogénéité ventilatoire.

4) Etude de la tolérance

En particulier, chez les malades qui avaient reçu une dose unique importante au cours du traitement d'une décompensation respiratoire, la surveillance de la tolérance a porté sur les points suivants :

- kaliémie ;
- signes digestifs ;
- signes apparents d'hypercorticisme : érythrose faciale notamment, augmentation pondérale.

5) Etude des délais d'activité

A) *Latence d'action du corticoïde mixte :*

Cette latence d'action a été étudiée :

- globalement quelle que soit la dose variant de 1 à 5 ml, le plus souvent 1 ml ;
- séparément pour des doses de 1 ml et au contraire pour des doses fortes.

B) *Comparaison de la latence d'action*

du produit mixte et de sa composante rapide administrée à même dose, chez les mêmes malades (6 cas) ou chez des malades différents (4 cas).

C) *Latence d'action lors d'injections itératives chez les mêmes malades :*

Comme nous le verrons, la reproductibilité de la latence d'action peut n'être pas observée lors d'injections ultérieures chez les

mêmes malades, les injections étant faites lorsque le syndrome de dyspnée réapparaît. Ces observations nous ont conduits à la notion de rémanence latente.

6) Etude de la durée d'action

Cette étude a été faite toujours en fonction des critères sus-décrits. La fin du délai d'activité du corticoïde mixte a été notée lorsque le syndrome clinique respiratoire réapparaissait franchement et que cette réapparition des symptômes se révélait n'être pas seulement un épisode fugace bronchospastique.

La durée d'activité du corticoïde mixte a été comparée chez les mêmes malades, lors de la première injection et lors des injections ultérieures. Cette étude conduit également à introduire une notion de rémanence plus ou moins latente, même lorsque réapparaissent des signes de dyspnée.

Ici s'imposent à nouveau des réserves puisque ces malades ont été soumis à d'autres thérapeutiques, notamment antibiotiques.

CHAPITRE III

RESULTATS

I. — Latence d'action

Le *Tableau II* ci-dessous montre les faits suivants, encore objectivés par les *figures 1, 2 et 3* :

TABLEAU II

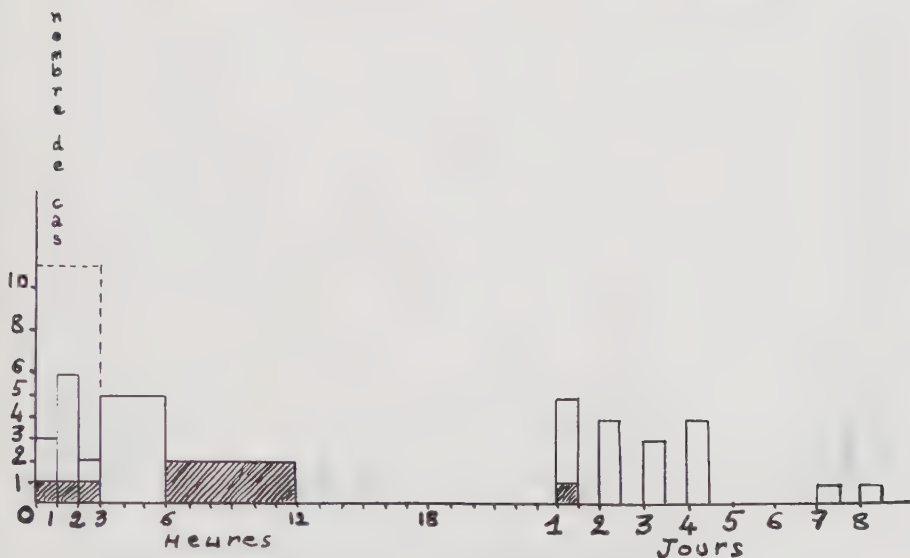
Latence d'action du phosphate + acétate de Bétaméthasone
Les doses uniques allant de 6 mg à 30 mg (voie I.M.)

DELAIS	AMELIORATION NETTE		
	Subjective	Stéthacoustique	Spirographique V.E.M.S.
15' à 60'	22 (3) x	0 (2)	3 (1)
1 h.15' à 2 h.	3 (2)	3 (1)	6 (1)
2 h.15' à 3 h.	5	1	2 (1)
3 h.15' à 6 h.	9	4 (1)	5
6 h.15' à 12 h.	7	1	0 (2)
12h.15' à 23 h.	2	0	0
1 à 1,5 jours	2	4 (1)	5 (1)
2 à 2,5 jours		3	5
3 à 3,5 jours		5	3
4 à 4,5 jours		2	4
5 à 5,5 jours	1	1	0
6 à 6,5 jours		2	0
7 à 7,5 jours			1
8 à 8,5 jours			1
Effets non significatifs	2	4	8 (4)
Totaux des observations	53 (5)	30 (5)	43 (10)
Effets non étudiés	0 (5)	2 (5)	2

(x) Injection I.M. de 6 ou 8 mg de Phosphate de BÉTAMETHASONE

FIGURE I

Délais d'amélioration du V.E.M.S. de 20 % au moins après une injection I.M. de BETAMETHASONE.



En hachuré = 10 injections de Phosphate = 4 échecs

En blanc = 42 injections de Phosphate + acétate = 8 échecs

En pointillé = total des cas d'amélioration dans les 3 premières heures.

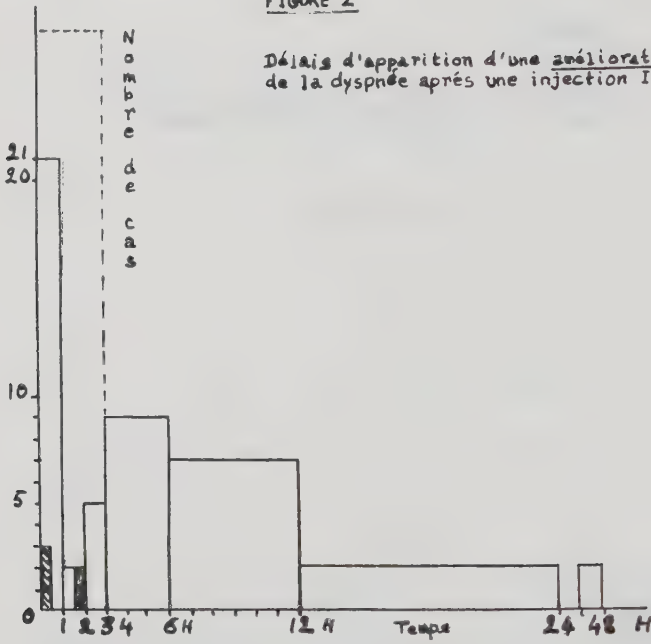
A) *L'amélioration subjective de la dyspnée précède souvent l'amélioration spirométrique (V.E.M.S.) :*

a) *Au cours de la première heure :*

- Amélioration subjective : 22 cas sur 53;
- Amélioration du V.E.M.S. : 3 cas sur 43.
- Différence significative : ($P < 0,01$).

FIGURE 2

Délais d'apparition d'une amélioration subjective
de la dyspnée après une injection I.M. de BETAMETHASONE.



En blanc = 47 injections I.M. de Phosphate + Acétate de BETAMETHASONE.

En pointillé = total des cas des 3 premières heures

En hachuré = 5 injections I.M. de Phosphate seul.

b) Au cours des trois premières heures :

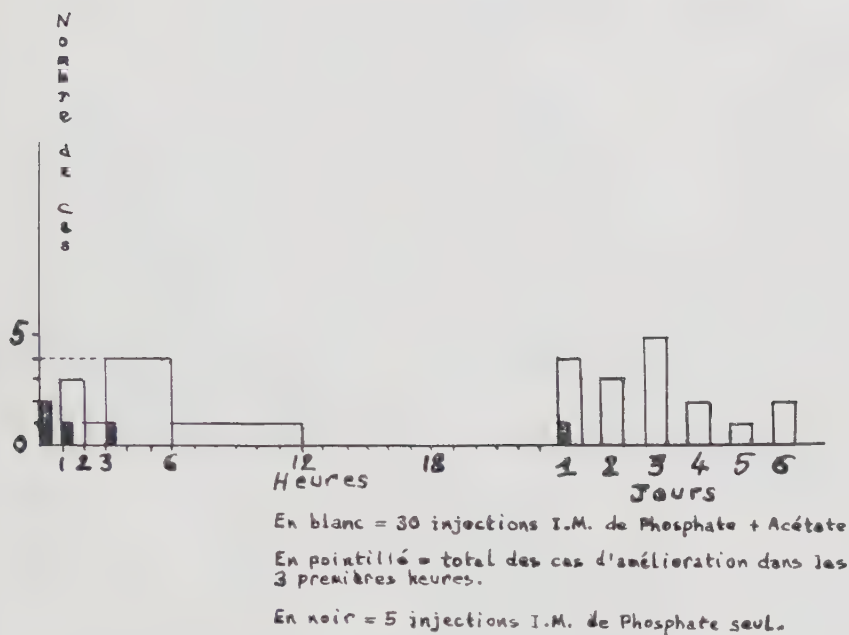
- Amélioration subjective : 30 cas sur 53.
- Amélioration du V.E.M.S. : 11 cas sur 43.
- Différence significative : ($P < 0,02$).

c) Au cours des vingt-quatre premières heures :

- Amélioration subjective : 47 cas sur 52.
- Amélioration du V.E.M.S. : 16 cas sur 43.
- Différence significative : ($P < 0,01$).

FIGURE 3

Délais d'amélioration nette des signes stéthacoustiques après injection I.M. de BETAMETHASONE.



d) *Au cours des quarante-huit premières heures :*

- Amélioration subjective : 50 cas sur 53.
- Amélioration du V.E.M.S. : 26 cas sur 43.
- Différence significative : ($P < 0,01$).

B) *L'amélioration stéthacoustique se fait dans des délais comparables à ceux de l'amélioration spiropographique. Elle est donc souvent moins rapide que cette dernière.*

TABLEAU III

Temps	AMELIORATIONS OBSERVEES						
	Subject. cas	Δ	Auscult. cas	Δ	V.E.M.S. cas	Δ	Subject. cas
$\leq 60'$	22/52	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	0/30	$\begin{matrix} NS \\ P > 0,1 \end{matrix}$	3/43	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	22/52
$\leq 3h.$	29/52	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	4/30	$\begin{matrix} NS \\ P > 0,3 \end{matrix}$	11/43	$\begin{matrix} S \\ P < 0,02 \end{matrix}$	29/52
$\leq 24h.$	47/52	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	8/30	$\begin{matrix} NS \\ P > 0,5 \end{matrix}$	16/43	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	47/52
$\leq 48h.$	49/52	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	16/30	$\begin{matrix} NS \\ P > 0,5 \end{matrix}$	26/43	$\begin{matrix} S \\ P < 0,01 \end{matrix}$	40/52
L'amélioration subjective précède souvent celle des signes stéthacoustiques					L'amélioration subjective précède souvent celle du V.E.M.S.		
				L'amélioration du V.E.M.S. et l'amélioration stéthacoustique sont souvent contemporaines			

C) *L'amélioration manque chez un certain nombre de sujets, pour chacun des trois critères ou pour un ou deux d'entre eux seulement.*

TABLEAU IV

Au total ont manqué =		Différence =	
Amélioration du V.E.M.S. = 8 fois sur 43	NS Δ P > 0,10	NS Δ P > 0,3	NS Δ F > C,3
Amélioration subjective = 3 fois sur 52			
Amélioration stéthacoustique = 4 fois sur 30			

Le *Tableau IV* montre que les trois critères d'amélioration ont manqué chacun dans 12 % des cas environ. Cette fréquence est comparable pour chacun de ces trois critères.

D) *Latence d'action de phosphate de Bétaméthasone pur : 6 à 8 mg en injection intra-musculaire (dose comparable à une dose de 1 ml de phosphate + acétate).*

Le *Tableau II* montre les faits suivants :

a) *L'amélioration subjective*, dans les 5 cas où elle a été étudiée, s'est produite dans les deux heures après l'injection I.M.

L'amélioration du V.E.M.S., dans les 10 cas où elle a été étudiée, s'est échelonnée de trente minutes à vingt-quatre heures et, par conséquent, fut souvent moins rapide que l'amélioration subjective. Ce fut aussi le cas de l'amélioration stéthacoustique.

Ainsi, dans le délai de deux heures, on observe :

- 5 sur 5 améliorations subjectives ;
- 2 sur 10 améliorations du V.E.M.S., soit sensiblement moins ($P < 0,05$).

b) *L'action sur le V.E.M.S.*, dans le délai de trois heures, a été observée 3 fois sur 10 avec le phosphate et 11 fois sur 43 avec le mélange phosphate + acétate. Dans le délai d'une heure, respectivement 1 sur 10 et 3 sur 43.

Les différences ne sont pas significatives.

c) *L'action sur le V.E.M.S. a manqué 4 fois sur 10 avec le phosphate de B.M.*

Elle avait manqué 8 fois sur 43 avec le phosphate + acétate de B.M.

La différence n'est guère significative.

$$(0,05 < P < 0,10)$$

AU TOTAL : le phosphate de Bétaméthasone pur administré à la dose de 6 à 8 mg, dans les mêmes conditions que le mélange de phosphate et d'acétate, agit selon des modalités comparables. Sont comparables notamment, les délais d'action et la précession frê-

quente des signes subjectifs sur les signes spiropgraphiques. La composante rapide du mélange agit donc comme si elle était injectée isolément. Nous verrons plus loin, par contre, les différences de durée d'action induites par l'acétate de Bétaméthasone.

E) Latence d'action et dose administrée :

Le Tableau V objective les faits suivants :

- a) *L'amélioration subjective apparaît dans des délais indépendants de la dose.*

DELAIS D'AMELIORATION	1 DOSE = 6 mg	5 DOSES = 30 mg	DIFFERENCE
15' à 60'	11 cas/22	6 cas/22	NS ($P > 0,1$)
15' à 3 h.	14 cas/22	8 cas/22	NS ($0,1 < P < 0,05$)
15' à 6 h.	18 cas/22	12 cas/22	NS ($P > 0,1$)

- b) *La dose n'a pas influencé significativement le délai d'apparition d'une amélioration spiropgraphique.*

DELAIS D'AMELIORATION du V.E.M.S.	1 DOSE = 6 mg	5 DOSES = 30 mg	DIFFERENCE
15' à 60'	1 cas/20	2 cas/14	NS ($P > 0,1$)
15' à 2 h.	5 cas/20	2 cas/14	NS ($P > 0,5$)
15' à 3 h.	5 cas/20	2 cas/14	NS ($P > 0,1$)
15' à 6 h.	7 cas/20	6 cas/14	NS ($P > 0,5$)

TABLEAU V

*Délai d'action en fonction de la dose
de phosphate + acétate de Bétaméthasone
(Une dose = 6 mg)*

Temps	CRITERES D'AMELIORATION														
	Subjective					Stéthacoustique					V.E.M.S.				
	DOSES					DOSES					DOSES				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
15' à 60'	11	4	1		6						1				2
1 h.15 à 2 h.	1		1		1	3					4	1	1		
2 h.15 à 3 h.	3	1			1	1					1	1			
3 h.15 à 6 h.	4	1			4	2	2				1				4
6 h.15 à 12 h.	1	1			5	1					0				
12h.15 à 24 h.	1				1										
1 à 1,5 jour	1				1	4					2	2		1	
2 à 2,5 jour						2				1	1		1		3
3 à 3,5 jour						3	1		1		2	1			
4 à 4,5 jour							1			1	1	1			2
> 5 jours					1	1									
6 jours						2									
7 jours											1				
8 jours															1
ECHecs					2	2	2				6				2
POTAUX	22	7	2	0	22	21	6	0	1	2	20	6	2	1	14
	53					50					43				
NON OBSERVES			0			2					1				

TABLEAU VI

Latence d'action lors d'injections itératives (I, II, III)

OBS. N°	Action subjective			Action stéthacoustique			Action sur le V.E.M.S.		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	3h.30	0h.30 (8)		3h.30	5 j.		-		
2	6h.	5h. (22)		1,5 j.	1,5 j.		-	2h.	
3	1h.	1h. (7)		6 j.	5h.30		1h.30	2h.	
4	0h.30			5h.30			2h.		
5	0h.30			3,5 j.			3h.		
6	5h.	1h. (2)		-	-		-	-	
7	2h.30			7h.			4h.		
8	12h.	2h.30 (1)		x	2 j.		x	2h.30	
9	0h.30	1h. (1)		2h.	3h.		2h.	3,5 j.	
10	1h.	0h.30 (2)		2h.	1 j.		1h.	1 j.	
11	0h.30			2 j.			2 j.		
12	1h.			4 j.			x		
13	1 j.			2 j.			1 j.		
14	7h.			3h.30			1 j.		
15	5 j.			1 j.			8 j.		
16	0h.30	1h.30 (7)	1h. (7)	2h.	3 j. 3 j.		2h.	3 j.	2 j.
17	0h.30				4 j.		3 j.		
18	2h.30	1h. (4)	6h. (10)	-	3 j.		1 j.	1 j.	4 j.
19	2h.30			3 j.	3 j.		x		
20	0h.30			6 j.			7 j.		
21	2h.				x		2h.		
22	0h.30				x		2 j.		
23	5h.	4h. (4)			x		0h.30	4h. (4)	
24	1 j.	5h. (2)			x		-	- (2)	
25	0h.30	1 j. (7)			x		1h. (7)	3h.	
26	1h.				x		4h.30		
27	0h.15				x		-		
28	0h.45				x		4 j.		
29	3h.	12h. (8)		12h.	x		5 j.		
30	2 j.				x		2 j.		
31	12h.	12h. (8)			x		-		

(*) Nombre de jours séparant les injections successives.

F) *Latence d'action du mélange phosphate + acétate de Bétaméthasone lors d'injections de doses itératives (Tableau VI) :*

I = première dose II = deuxième dose III = troisième dose

a) *Délais d'amélioration du V.E.M.S. :*

Dans 7 cas, ces délais ont été étudiés après chacune des deux injections, espacées de un à sept jours (moyenne quatre jours et demi), faites chez le même patient.

Délais d'amélioration de plus de 20 % du V.E.M.S.	
Après la 1ère inj.	Après la 2ème inj.
1,5 h.	2 h.
2 h.	84 h.
1 h.	24 h.
2 h.	72 h.
24 h.	24 h.
1 h.	3 h.
0,5 h.	4 h.
MOYENNE = 4,5 h.	MOYENNE = 16,3 h.

Les deux moyennes ne sont pas significativement différentes ($P = 0,10$), eu égard à la dispersion.

b) *Délais d'amélioration subjective de la dyspnée (deux injections espacées de un à huit jours, moyenne trois-quatre jours) :*

Après la 1ère injection	Après la 2ème injection	Δ
HEURES	HEURES	
3.5	0.5	3
1	1	0
5	1	4
12	2.5	10.5
0.5	1	0.5
1	0.5	0.5
0.5	1.5	1
2.5	1	1.5
0.5	24	23.5
3	12	9
12	12	0
5	4	1
24	5	19
MOYENNE = 5.4 heures	MOYENNE = 5.1 heures	

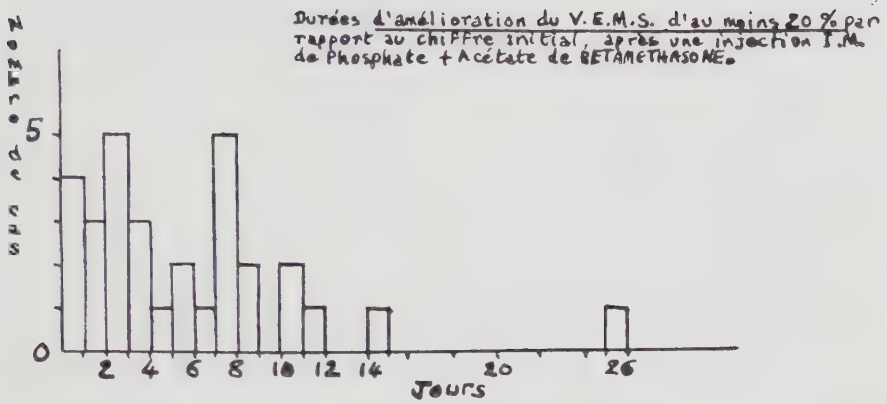
Les deux moyennes ne sont pas significativement différentes ($P > 0,40$).

II. — Durée d'action

— A —

a) *Celle-ci n'est pas significativement différente selon les trois critères choisis : amélioration subjective, stéthacoustique, spiropographique (fig. 4, 5 et 6).*

FIGURE 4

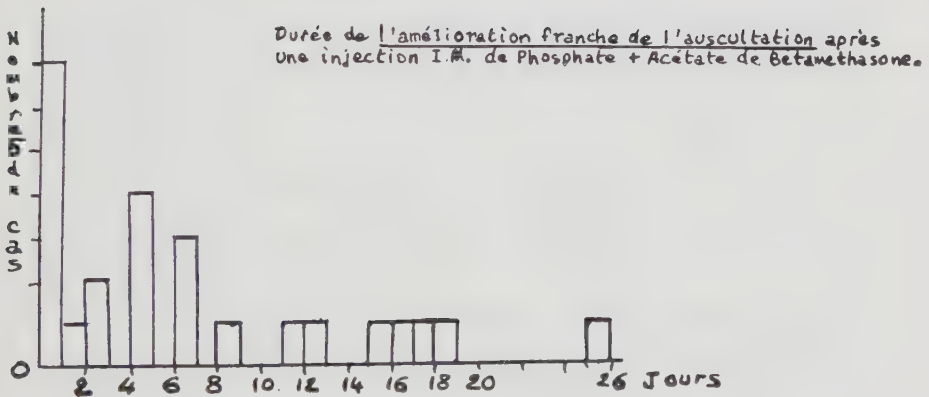


1964 = 13 injections = 5 échecs

1968 = 29 " = 5 échecs

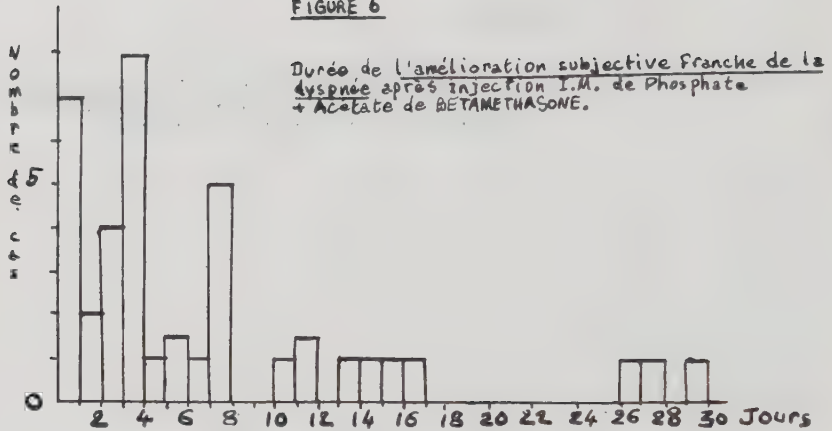
Soit = 42 injections, 10 échecs

FIGURE 5



29 injections I.M. , 4 échecs

FIGURE 6



En 1964 = 28 injections, 2 échecs

En 1968 = 30 injections, pas d'échec

Total = 48 injections, 2 échecs.

TABEAU VII

DUREE Jours	AMELIORATIONS		
	Subjective Cas	Stéthacoustique Cas	V.D.M.S. Cas
De 1 à 2 jours	8 cas/49	9 cas/31	7 cas/43
De 1 à 4 jours	22 cas/49	16 cas/31	16 cas/43
De 1 à 6 jours	27 cas/49	20 cas/31	19 cas/43
De 1 à 8 jours	34 cas/49 69.5 % (55 à 82)	21 cas/31 67.5 % (49 à 83)	25 cas/43 58 % (40 à 73)
De 1 à 12 jours	40 cas/49 81.5 % (66 à 90)	22 cas/31 71 % (51 à 85)	33 cas/43 76.5 % (59 à 87)

Les différences d'une colonne à l'autre ne sont pas significatives. On ne peut donc dire que l'amélioration de l'un des critères se prolonge plus fréquemment que celle d'un autre critère.

b) *L'amélioration dure au moins quatre jours dans environ la moitié des cas :*

- 34 sur 49 subjectives ;
- 16 sur 31 stéthacoustiques ;
- 20 sur 43 V.E.M.S.

c) *L'amélioration se prolonge au moins huit jours dans :*

- 11 sur 43 cas pour le V.E.M.S. (25,5 %, soit 13 à 41 %) ;
- 7 sur 31 cas pour l'auscultation (22,5 %, soit 10 à 41 %).
- 17 sur 49 cas pour la dyspnée (35 %, soit 22 à 50 %).

d) *L'amélioration se prolonge au-delà de quatorze jours dans :*

- 2 cas sur 43 pour le V.E.M.S. ;
- 4 cas sur 31 pour l'auscultation ;
- 7 cas sur 49 pour la dyspnée subjective.

Ces différences ne sont pas significatives ($P > 0,20$).

e) *L'amélioration se prolonge au-delà de vingt jours dans :*

- 3 cas sur 49 pour la dyspnée ;
- 1 cas sur 31 pour l'auscultation ;
- 1 cas sur 43 pour le V.E.M.S.

Il faut remarquer que d'autres facteurs d'amélioration interviennent souvent lorsque l'on passe le cap des dix premiers jours, en raison de l'effet des thérapeutiques parallèles et notamment des antibiotiques.

B) *Durée d'action et dose administrée :*

a) *La durée d'action subjective a été influencée significativement par la dose administrée.*

Ce *Tableau VIII* montre que l'on a plus de chance d'obtenir une activité de douze jours au moins, avec 30 mg qu'avec 6 mg.

TABLEAU VIII

Dyspnée améliorée pendant	Dose administrée (Phosphate + Acétate de B.M.)		DIFFERENCE
	6 mg	30 mg	
Au moins 2 jours	19/23 cas	18/21 cas	NS
Au moins 4 jours	15/23 cas	16/21 cas	NS $0.20 < P < 0.30$
Au moins 6 jours	9/23 cas	13/21 cas	NS $0.05 < P < 0.10$
Au moins 8 jours	5/23 cas	11/21 cas	NS $0.05 < P < 0.10$
Au moins 12 jours	2/23 cas	8/21 cas	Significatif $P < 0.05$
Au moins 14 jours	1/23 cas	6/21 cas	Significatif $P < 0.02$

b) La durée d'action sur le V.E.M.S. n'a pas été significativement influencée par la dose administrée.

V.E.M.S. amélioré pendant	Dose administrée (Phosphate + Acétate de B.M.)		DIFFERENCE
	6 mg	30 mg	
Au moins 2 jours	13/20 cas	9/16 cas	NS
Au moins 4 jours	9/20 cas	7/16 cas	NS
Au moins 6 jours	7/20 cas	6/16 cas	NS ($P > 0.80$)
Au moins 8 jours	4/20 cas	5/16 cas	NS ($P > 0.70$)
Au moins 12 jours	1/20 cas	2/16 cas	NS ($P > 0.70$)
Au moins 14 jours	1/20 cas	1/16 cas	NS

c) Les échecs et les améliorations fugaces, non significatives, de moins de vingt-quatre heures de durée :

Ils ont été plus nombreux ($P > 0.01$) pour la spiropgraphie (11 cas sur 43) que pour la dyspnée (2 cas sur 49).

En ce qui concerne le V.E.M.S., les échecs ont été aussi nombreux avec 6 mg (6 cas sur 20) qu'avec 30 mg (5 cas sur 16).

On doit préciser que les fortes doses (30 mg) ont été administrées lors de syndromes nettement plus sévères que les doses à 6 mg.

AU TOTAL : c'est la gravité du syndrome qui doit faire choisir la dose convenable. Il n'est pas indiqué de donner de fortes doses dans l'espoir d'une action plus prolongée.

III. — Etude d'un effet rémanent d'une première injection sur l'action d'une seconde injection faite de deux à huit jours plus tard

Un effet rémanent peut se traduire, lors de la seconde injection chez le même malade :

1) Par une latence plus courte (action sur la dyspnée et le V.E.M.S.). Nous avons vu que la latence n'était pas abrégée après une seconde injection, faite de deux à huit jours après la première, et lorsque la récurrence des signes cliniques l'imposait.

2) Par un effet plus prolongé sur les trois critères : dyspnée, signes d'auscultation, V.E.M.S.

3) Par un effet plus puissant sur le V.E.M.S.

A) *Durée de l'action d'une dose itérative (Tableau X) :*

Ce tableau montre deux faits :

1) Une seconde injection à dose identique est susceptible d'agir plus longtemps que la première dose. L'activité sur la dyspnée est prolongée d'au moins trois jours dans 5 cas sur 12.

L'activité sur les signes d'auscultation est ainsi prolongée dans 3 cas sur 8 et l'activité sur le V.E.M.S. dans 3 cas sur 11.

2) Par contre, la seconde injection n'a pas entraîné une amélioration systématiquement plus prolongée que la première, les différences des moyennes ne sont pas significatives.

TABLEAU X

OBS. N°	Action Subjective			Action stéthacous- tique - Durée			Action sur le V.E.M.S. Durée		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1	(Placébo = 0) 4 J. 6 J.			(Placébo = 0) 1 J. 1 J.			(Placébo = 0) 0 J. 0 J.		
2	3	6		3	2		0	2.5	
3	7	4		1	6		7	6	
6	1	2.5		0	0		0	0	
8	1	11							
9	1	1		1	1		1	3.5	
10	1.5	4		1	4		2	4	
16	5	8	4	6	6	4	3	8	6
18	4	8	5	0	4	0	3	8	8
23	1	4		Non observé			0	0	
24	3	4		Non observé			4	5	
25	6	30		Non observé			2	25	
Moyenne	3.1 J. 7.3 J. Différence significative $0.05 < P < 0.10$			1.6 J. 4.3 J. Différence non significative $0.40 < P < 0.50$			2 J. 5.6 J. Différence non significative $0.05 < P < 0.10$		

B) *Action maximale, sur le V.E.M.S., d'une seconde dose identique injectée, chez le même malade, de deux à huit jours après une première dose :*

Le Tableau XI, ci-après, montre les faits suivants :

- Chez 4 malades sur 11, la deuxième dose a permis d'obtenir une amélioration plus grande du V.E.M.S.
- Cette amélioration du résultat n'est pas systématique et la différence des taux d'amélioration moyenne après la première et la seconde dose n'est pas significative.

TABLEAU XI

*Augmentation maximale du V.E.M.S. (par rapport au chiffre initial)
après une première et après une seconde dose
de phosphate + acétate de Bétaméthasone*

OBS. N°	V.E.M.S. = % max. d'amélioration et délai 1ère dose		V.E.M.S. = % max. d'amélioration et délai 2ème dose	
1	0	0	0	0
2	0	0	+ 54 %	1 jour 1/2
3	+ 143 %	3 jours	+ 163 %	1 jour 1/2
6	0	0	0	0
9	+ 77 %	1 jour	+ 62 %	2 jours 1/2
10	+ 122 %	1 jour	+ 172 %	1 jour
16	+ 48 %	3 heures	+ 73 %	6 jours
18	+ 35 %	1 jour	+ 65 %	4 jours
23	+ 13 %	1 jour	+ 10 %	6 jours
24	+ 113 %	1 jour	+ 14 %	1 jour
25	+ 57 %	6 heures	+ 41.8 %	13 jours
Moyenne	+ 55.2 %	0.7 jour	+ 59.5 %	3.3 jours
	0.50 < P < 0.90			
	0.05 < P < 0.10			

c) *Le délai d'apparition de l'amélioration maximale, parfois plus long après la seconde dose, n'est pas non plus significativement différent de ce qu'il est après la première dose.*

EN RÉSUMÉ : après une seconde injection d'une même dose de phosphate + acétate de Bétaméthasone, il est possible d'observer un résultat plus rapide, un effet plus puissant ou plus prolongé qu'après la première injection. Cette rémanence n'est que contingente, comme le montrent les tests de comparaison des moyennes pour données apariées, qui n'accordent aucun caractère systématiquement différent à l'action d'une dose itérative.

IV. — Action du mélange phosphate + acétate de Bétaméthasone dans les décompensations respiratoires des bronchiteux chroniques

La polythérapie associée, chez ces malades, notamment :

- la ventilation assistée intermittente ;
- le désencombrement (kinésithérapie, broncho-aspirations par intubation laryngée) ;
- les broncho-dilatateurs ;
- les antibiotiques ;
- souvent des tonicardiaques et diurétiques.

Les corticoïdes y sont associés lorsque l'on perçoit des signes stéthacoustiques de grand syndrome obstructif, et qu'en outre on a la présomption d'une réversibilité appréciable de ce syndrome qui entraîne un effet shunt important dû lui-même à l'inhomogénéité ventilatoire décelée déjà par l'oreille. Cet effet shunt s'exprime bien, sur le diagramme $Sa/O_2/PaCO_2$ de l'Ecole de Nancy, par une extra-désaturation au-dessous du chiffre de SaO_2 minimal en rapport avec l'hypoventilation alvéolaire et l'hypercapnie. On peut dire que l'effet shunt est nettement appréciable lorsque cette extra-désaturation atteint ou dépasse 5 % de SaO_2 . C'est la distance verticale du point représentatif à la courbe d'homogénéité ventilatoire.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

• **OBS. N° 1 :** Del..., homme de cinquante-huit ans

Bronchite chronique.

— C.V. : 2.130 ml (61 %).

— V.E.M.S. : 585 ml. Aleudrine : + 12 %.

— V.E.M.S. : 27,5 %.

— V.R. : 2.003.

— Temps de mixique : 6 mn.

De 1947 à 1956, longue histoire de tuberculose pulmonaire : séquelles fibreuses diffuses et séquelles pleurales gauches. Pas de signes évolutifs depuis lors.

Depuis 1961, bronchopneumopathie répétées, grande insuffisance respiratoire chronique avec poussées de décompensation.

Entré le 12 juin 1965 en état de décompensation grave : bronchoplégie, somnolence, encombrement, cyanose.

— E.C.G. : surcharge ventriculaire droite.

— Pas d'œdèmes.

Traité par antibiotiques, chymotrypsine, cétilanide, aérosols.

Le 12 juin, injection I.M. de Bétaméthasone.

Le 14 juin, à la quarante-huitième heure, amélioration de l'encombrement et des sibilances.

Gaz du sang :

— SaO_2 : 61 % ; pCO_2 : 68 mmHg ; pH : 7,35.

Le 16 juin, débute une hémorragie digestive léthale.

Conclusion : L'action du corticoïde est modeste chez ce malade déjà réanimé plusieurs fois.

• **OBS. N° 2 :** Mou..., homme de soixante-six ans

Bronchite spastique. Ethylisme. Fumeur. Obésité : 89 kg, 1,70 m. Bronchite chronique et dyspnée d'effort depuis 1955.

— C.V. : 2.520 (— 74 %).

— V.E.M.S. : 840 ml. Aleudrine : + 30 %.

— V.E.M.S./C.V. : 33 %.

— V.R. : 3.958 ml.

— Temps de mixique : 6 mn 30 s.

Entré le 8 juin 1965 : cyanose intense, bouffissure du visage, œdèmes des membres inférieurs, du cou, encombrement important, bronchoplégie.

Signes d'encéphalopathie hypoxique : somnolence, troubles caractériels sans désorientation vraie. Hépatomégalie modérée.

Traitement : spiromat, 30 mn/h ; diurétiques ; antibiotiques.

Résultats : diurèse maintenue à 1.500 ml jusqu'au 11 juin.

Le 9 juin :

— SaCO_2 : 66,5 % ; pCO_2 : 61,8 mmHg ; pH : 7,37.

Le 11 juin :

— SaO_2 : 65 % ; pCO_2 : 66,3 mmHg ; pH : 7,38.

Le 11 juin : devant la persistance de l'encombrement, de la cyanose et de l'hypercapnie, on fait une injection de 5 ml de Bétaméthasone et on prescrit : aleudrine en nébulisation de micro-cristaux et trypsine en aérosols. Dès le lendemain, amélioration très importante des signes d'auscultation et de la dyspnée.

Diurèse :

— 1.500 ml le 11 juin (jour de l'injection) ;

— 5.000 ml le 13 juin ;

— 4.000 ml le 14 juin et le 15 juin ;

— 2.750 ml le 16 juin ;

— 1.750 ml le 17 juin ;

— 1.500 ml le 18 juin.

Le poids passe de 88,9 kg à 76 kg le 22 juin.

Pas d'hypokaliémie (prise de 3 g de ClK par jour).

Dès le 16 juin :

— SaO_2 : monte à 83,5 % (suppression des effets shunt) ; pCO_2 : baisse à 59,8 mmHg ; pH : se normalise à 7,412.

Le 22 juin :

— SaO_2 : 93,5 % ; pCO_2 : 50,2 mmHg ; pH : 7,362.

Conclusion : Rôle indiscutable des corticoïdes injectés dans ce cas de bronchite spastique.

• **OBS. N° 3 :** Bru..., femme de soixante-quinze ans

Obèse : 94,700 kg ; 1,65 m.

Bronchite chronique depuis plus de quinze ans.

Pas d'antécédents ni de signes d'allergie.

1962 : pleurésie purulente à anaérobies dont les séquelles aggravent l'insuffisance respiratoire.

E.C.G. : séquelles d'infarctus ancien de l'apex.

Le 16 février 1965, entre dans un service de médecine générale pour bronchite et dyspnée.

Malgré les antibiotiques et les broncho-dilatateurs, la cyanose s'installe et la somnolence également. Signes électriques de surcharge ventriculaire droite.

Le 19 février :

— SaO_2 : 90 % ; pCO_2 : 54 mmHg ; pH : 7,37.

Le 25 février :

— SaO_2 : 82,5 % ; pCO_2 : 60,3 mmHg ; pH : 7,33.

Le 26 février : réanimation par Spiromat 30 mn par heure, au masque. Analeptiques respiratoires. Saignée : 500 ml. Cédilanide.

Injection I.M. de 5 ml de Bétaméthasone.

Trois jours plus tard (1^{er} mars) :

— SaO_2 : 94,5 % ; pCO_2 : 54,3 mmHg ; pH : 7,36.

Diurèse inchangée. Poids non modifié. Pas de perturbations de la kaliémie. Peu d'amélioration des sibillances ou amélioration tardive.

Conclusion : La Bétaméthasone a été introduite dans la thérapeutique de réanimation et son rôle se détache difficilement.

• **OBS. N° 4 :** Dup..., homme de soixante-deux ans

Bronchite chronique. Fume 15 cigarettes par jour.

Ancien tuberculeux pulmonaire grave (1958). Séquelles fibreuses importantes des deux lobes supérieurs.

Bronchite chronique depuis cette époque.

Signes électriques d'H.V.D. et ischémie antéro-septale.

E.F.R. :

— C.V. : 2.400 ml (81 %).

— V.E.M.S. : 900 ml. Aleudrine : + 8 %.

— V.E.M.S./C.V. : 37,5 %.

— V.R. : 1.700 ml.

— Temps de mixique : 4 mn 30 s.

Entré le 25 mars 1965 : cyanose considérable, encombrement nécessitant une broncho-aspiration pendant laquelle on observe un collapsus bronchique expiratoire considérable. Bruit de galop droit, signe de Harzer, cœur augmenté de volume. Baisse du filtrat glomérulaire (27,4 ml/mn).

Dès le 25 mars, le malade est traité par Spiromat 30 mn par heure, au masque.

Bétaméthasone : injection de 5 ml le premier jour, antibiotiques, digitaline, broncho-dilatateurs et fluidifiants.

Au bout de quarante-huit heures (27 mars), la situation est transformée :

— SaO_2 : passe de 64,5 % à 91 % ; pH : passe de 7,34 à 7,40 ; mais pCO_2 passe de 59,4 à 48 mmHg seulement.

Les signes d'auscultation sont très améliorés.

La bronchopnée a disparu.

Au sixième jour, on arrête l'assistance ventilatoire ; le pouls redevient normal ; la kinésithérapie est efficace. Pas de perturbation électrolytique. Diurèse stabilisée autour de 1.000 ml, inchangée par le corticoïde. Pas de modification de l'ischémie antéro-septale.

• OBS. N° 5 : Cai..., homme de quarante-trois ans

Fumeur. Bronchiteux spastique.

Obèse avec syndrome de Pickwick : somnolence et respiration périodique ; poids : 96,7 kg pour 1,71 m.

E.F.R. :

— C.V. : 3.300 ml (80 %).

— V.E.M.S. : 795 ml (25 %). Aleudrine : + 19 %.

— V.R. : 3.320 ml.

— Mixique : 4 mn 30 s.

Episode de décompensation du 16 novembre 1965 : tendance à la somnolence :

— SaO_2 : 82 % ; pH : 7,37 ; pCO_2 : 63,2 mmHg.

Ventilation assistée intermittente : 30 mn par heure ; broncho-dilatateurs ; antibiotiques.

Le 26 novembre, au dixième jour :

— SaO_2 : 88,5 % ; pH : 7,29 ; pCO_2 : 74,3 mmHg.

On ajoute au traitement une injection de phosphate de Bétaméthasone : 4 mg par jour ; au total, pendant huit jours, soit 32 mg.

Au quatrième jour :

— SaO_2 : 92 % ; pH : 7,33 ; pCO_2 : 66 mmHg.

Au cours de cet épisode, avec 4 mg par jour de Bétaméthasone, on obtient une amélioration de 8, puis 6 mmHg de la pCO_2 et une légère amélioration passagère, qui ne se maintient pas au huitième jour concernant la SaO_2 .

Au cours d'un autre épisode, traité sans corticoïde, avec les autres éléments du traitement, substances d'éveil, antibiotiques, ventilation assistée intermittente, broncho-dilatateurs, on obtenait en janvier 1965, à l'entrée :

— SaO_2 : 88 % ; pH : 7,32 ; pCO_2 : 75 mmHg.

Le quatrième jour :

— SaO_2 : 92 % ; pH : 7,36 ; pCO_2 : 65 mmHg.

Le septième jour :

— SaO_2 : 88 % ; pH : 7,35 ; pCO_2 : 57 mmHg.

Au quinzième jour :

— SaO_2 : 91 % ; pH : 7,36 ; pCO_2 : 59,8 mmHg.

A la fin des cinq semaines :

— SaO_2 : 94 % ; pH : 7,36 ; pCO_2 : 60 mmHg.

Cet épisode de décompensation montre que le même malade traité sans corticoïde est susceptible d'abaisser sa pCO_2 de 10 mmHg et d'améliorer sa saturation de 4 % en trois jours, les chiffres se maintenant ensuite sans grandes variations pendant cinq semaines.

Dans les mêmes conditions, on a obtenu au cours d'un autre épisode de décompensation, en avril 1964, sans user de corticoïdes, à l'entrée dans le service :

— SaO_2 : 50 % ; pH : 7,30 ; pCO_2 : 76 mmHg.

A la vingt-quatrième heure :

— SaO_2 : 70 % ; pH : 7,35 ; pCO_2 : 71 mmHg.

Au troisième jour :

— SaO_2 : 85 % ; pH : 7,38 ; pCO_2 : 62,5 mmHg.

Au septième jour :

— SaO_2 : 87 % ; pH : 7,39 ; pCO_2 : 58,3 mmHg.

Donc, une amélioration de saturation de 20 % dans les vingt-quatre premières heures, 35 % de troisième jour, avec diminution concomitante de la pCO_2 de 13 mmHg. Les études de gaz du sang étant toujours faites dans les mêmes conditions, après au moins trente minutes sans ventilation assistée.

Dernier épisode de décompensation en novembre 1968.

13 novembre :

— SaO_2 : 67 % ; pH : 7,38 ; pCO_2 : 58 mmHg.

Phosphate de Bétaméthasone injectable pendant sept jours. Total : 108 mg.

La bronchopathie se développe et malgré la ventilation assistée, le traitement antibiotique, on a au sixième jour :

— SaO_2 : 82 % ; pH : 7,34 ; pCO_2 : 79 mmHg.

Injection de 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone.

Au sixième jour :

— SaO_2 : 87,5 % (+ 5,5) ; pH : 7,35 ; pCO_2 : 72,5 mmHg (— 6,5).

Le dixième jour :

— SaO_2 : 90 % (+ 8 %) ; pH : 7,27 ; pCO_2 : 67,5 mmHg (— 11,5).

Au vingt et unième et vingt-troisième jour, deux saignées sont faites, pour diminuer l'hématocrite.

Le vingt-quatrième jour :

— SaO_2 : 88 % ; pH : 7,34 ; pCO_2 : 68 mmHg.

Injection intra-musculaire de 6 mg de phosphate + acétate de B.M.

Cinq jours plus tard :

— SaO_2 : 93,5 % ; pH : 7,32 ; pCO_2 : 68 mmHg.

Au total : Les différents épisodes de décompensation de ce malade ont été tantôt traités sans apport de corticoïdes, tantôt avec un apport de 30 mg de phosphate + acétate de B.M., une autre fois avec 100 mg en sept jours de phosphate de B.M. suivi d'une injection de 30 mg de phosphate + acétate de B.M. Cette observation montre que, sans apport de corticoïdes, au cours de certains épisodes de décompensation, on peut observer une amélioration qui, en quelques jours, est comparable à celle que l'on obtient en utilisant les corticoïdes. En fait, ces épisodes de décompensation ne sont pas superposables les uns aux autres, même lorsqu'ils se produisent chez un même patient. La symptomatologie clinique : encombrement, signes d'auscultation, dyspnée importante, des sibilances qui font ou non prescrire des corticoïdes. Au cours de l'épisode de décembre 1965, après dix jours sans amélioration des gaz du sang, le phosphate de Bétaméthasone, 4 mg par jour, injectable, a permis en quatre jours une amélioration significative de la pCO_2 , le reste du traitement étant identique : 32 mg de B.M. ont été utilisés, faisant sensiblement l'équivalent de 5 doses de phosphate + acétate.

Au cours du dernier épisode de décompensation (six jours), plus de 100 mg de phosphate injectable ont été employés et n'ont pas empêché, avec le développement de la bronchopathie, l'augmentation importante de la PaCO_2 : 58 à 79 mmHg. A ce moment, la prescription de 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone a permis de ne plus prescrire de corticoïde avant le dix-neuvième jour, date à laquelle un rappel de 6 mg a été fait.

Cette observation montre donc que, chez ces malades très anciens qui ont déjà été réanimés plusieurs fois, on ne peut certes pas attendre d'un corticoïde quelconque des améliorations spectaculaires que l'on peut observer chez des malades plus récents atteints de bronchite spastique ou d'asthme surinfecté. Il n'en reste pas moins que, lorsque la prescription de corticoïdes semble s'imposer aux cliniciens en raison des signes stéthacoustiques et la notion de réversibilité probable, le mélange de phosphate et d'acétate de Bétaméthasone injecté à dose unique de 30 mg permet très souvent d'utiliser des doses moindres de corticoïdes pour mener une réanimation.

• **OBS. N° 6 :** Cat..., homme de soixante et un ans

Peu fumeur, présente une bronchite chronique depuis l'âge de vingt ans. Dyspnée d'effort depuis 1958, ayant motivé l'arrêt du travail.

Image suspecte de tumeur hilare droite.

Dyspnée aggravée par le brouillard et l'humidité.

E.F.R. :

— C.V. : 2.040 ml (63 %).

— V.E.M.S. : 525 ml.

— V.R. : 2.500 ml.

— Pas d'action de l'aleudrine sur le V.E.M.S.

— Mixique : 6 mn 30 s.

E.C.G. : H.V.D. et B.B.D.

Entre le 17 mars 1965 en décompensation respiratoire. Dyspnée importante, cyanose modérée, jugulaires turgescentes, œdèmes modérés des M.I. Sibilances diffuses.

E.C.G. : bloc de branche droit.

Gaz du sang :

— SaO_2 : 86,5 % ; pCO_2 : 59,6 mmHg ; pH : 7,365.

Traitement : Bétaméthasone I.M. Diurétiques. Antibiotiques. Spiromat : 30 mn par heure.

Amélioration partielle de la dyspnée et des sibilances.

L'expectoration augmente le deuxième jour à 125 ml, puis décroît progressivement de 50 à 25 ml.

Le seizième jour (2 avril 1965) :

— SaO_2 : 92 % ; pCO_2 : 62 mmHg ; pH : 7,34.

Ces chiffres ne se modifieront guère pendant les huit semaines suivantes. L'état d'asthénie persiste et retarde la bronchoscopie.

Conclusion : L'injection de Bétaméthasone semble avoir contribué à améliorer la dyspnée et les signes d'auscultation chez ce malade dont les gaz du sang restent cependant pathologiques en raison de ses graves altérations fonctionnelles. Carcinome bronchique droit probable non encore vérifié à l'endoscopie.

• **OBS. N° 7 :** Gouj..., homme de soixante-quatre ans

Bronchite chronique depuis plus de dix ans. Dyspnée d'effort.

E.F.R. : impossible, ne comprend pas.

Entre le 30 mars en état de décompensation respiratoire.

Encombrement très important, cyanose.

E.C.G. : surcharge ventriculaire droite.

Gaz du sang :

— SaO_2 : 57 % ; pCO_2 : 64 mmHg ; pH : 7,27.

Traité par Bétaméthasone et intubation laryngée pendant dix-huit heures avec spiromat pendant les dix-huit heures, puis ensuite spiromat trente minutes par heure au masque.

A la dix-huitième heure : l'encombrement est assez amélioré pour permettre la détubation.

A la quarante-huitième heure : les gaz du sang sont très améliorés :

— SaO_2 : 84 % ; pCO_2 : 50 mmHg ; pH : 7,35.

Aucune perturbation du potassium ni du sodium. Sans diurétique, la diurèse passe de 500 ml le lendemain de l'injection à 2.500, puis 2.000 ml, sans doute en raison de l'amélioration de l'hypoxie.

Conclusion : L'injection de Bétaméthasone a été suivie d'une amélioration de l'encombrement, permettant la détubation dès la dix-huitième heure, et d'une amélioration décisive des gaz du sang, entraînant elle-même une décharge urinaire.

• OBS. N° 8 : Ham..., homme de cinquante-trois ans

Ethylique. Tuberculose fibreuse. Séquelles de thoracoplastie. Bronchite chronique depuis dix ans environ.

Entre le 22 juin 1965 en décompensation respiratoire ; cyanose importante ; sibilances distales avec expiration très prolongée ; zones presque muettes à l'auscultation ; oligurie à 500 ml ; obnubilation précomateuse ; flapping tremor.

E.C.G. : H.V.D. et auriculaire droite.

Pouls à 140 ; reflux hépato-jugulaire ; peu d'œdèmes.

Traité par spiromat au masque, d'urgence et continuellement pendant vingt-quatre heures, puis trente minutes par heure ; broncho-dilatateurs ; digitaline ; injection de Bétaméthasone le 22 juin 1965.

Le 22 juin 1965 (sous spiromat) :

— SaO_2 : 96 % ; pCO_2 : 65 mmHg ; pH : 7,305.

Le 23 juin 1965 (après une heure de respiration spontanée) :

— SaO_2 : 58,5 % pCO_2 : 61,2 mmHg ; pH : 7,372.

Le 25 juin 1965, les signes d'auscultation sont considérablement améliorés :

— plus de cyanose ;

— SaO_2 : 94 % ; pCO_2 : 41,2 mmHg ; pH : 7,47.

Conclusion : Le rôle du corticoïde est apparu ici extrêmement net.

• **OBS. N° 9 :** Barn..., homme de trente-neuf ans

Bronchite spastique récidivante depuis dix ans chez un ancien tuberculeux pulmonaire porteur de lésions scléreuses très diffuses. Grande instabilité ventilatoire, sensible aux irritants atmosphériques banaux. Pas de signe de composante allergique.

E.F.R. :

- C.V. : 2.535 ml (62 %).
- V.E.M.S. : 555 ml. Aleudrine : + 22 %.
- V.E.M.S./C.V. : 22 %.
- V.R. : 4.373 ml.
- Mixique : 8 mn 30 s.

E.C.G. : hypertrophie auriculaire droite et signes d'hypokaliémie (2,5 mEq).

Entre le 28 juin 1965 en état de dyspnée expiratoire considérable avec sibilances diffuses. Encombrement modéré dans des voies aériennes proximales. Cyanose modérée. Pas d'œdèmes. Tachycardie à 130.

Radiologiquement : très importantes condensations du Nelson droit et du lobe supérieur gauche. Pas de B.K. Foyers pneumoniques probables.

Traité par Bétaméthasone injectable, aérosols du Bird, digitaline, antibiotiques.

Gaz du sang le 28 juin 1965 :

- SaO_2 : 82 % (effet shunt important); pCO_2 : 34 mmHg ; pH : 7,48.

Le 29 juin 1965 : amélioration de la dyspnée.

Le 30 juin 1965 : amélioration partielle mais nette des sibilances.

Gaz du sang le 1^{er} juillet 1965 :

- SaO_2 : 83 % ; pCO_2 : 50,9 mmHg ; pH : 7,387.

Conclusion : La Bétaméthasone apporte une amélioration partielle de la dyspnée et des signes d'auscultation.

L'hypokaliémie précédait l'injection de corticoïdes.

• **OBS. N° 10 :** Leg..., homme de quatre-vingt-cinq ans

Bronchiteux chronique. Grand insuffisant respiratoire.

13 janvier 1969 : admission dans l'unité de réanimation pour défaillance respiratoire au cours d'une bronchopathie aiguë. Obnubilation. Désorientation. E.C.G. : signes de surcharge ventriculaire droite. Broncho-aspiration. Injection I.V. de 16 ampoules de phosphate de Bétaméthasone en raison d'une menace de collapsus.

- SaO_2 : 83,5 % ; pH : 7,33 ; PaCO_2 : 44,5 mmHg.

14 janvier 1969 : persistance d'un encombrement nécessitant une broncho-aspiration ; injection unique de 5 ampoules, soit 30 mg de phosphate et d'acétate de Bétaméthasone.

15 janvier 1969 : coma de stade II, malgré une ventilation assistée intermittente au masque.

— SaO_2 : 98,5 % (sous respirateur); pH : 7,20 ; paCO_2 : 78,5 mmHg.

Intubation, ventilation assistée continue.

20 janvier 1969 : après plus de trente minutes de sevrage du respirateur :

— SaO_2 : 78 % ; pH : 7,40 ; PaCO_2 : 40 mmHg.

23 janvier 1969 : extubation ; injection de 3 ampoules, soit 18 mg de phosphate + acétate de B.M.

24 janvier 1969 : malade extubé : sevrage du respirateur :

— SaO_2 : 73 % ; pH : 7,38 ; PaCO_2 : 41 mmHg.

29 janvier 1969 : persistance de quelques fasciculations musculaires : conscience revenue ; alimentation ; réhydratation par voie buccale.

30 janvier 1969 : injection de 3 ampoules, soit 18 mg de phosphate + acétate de B.M.

7 février 1969 :

— SaO_2 : 87 % ; pH : 7,47 ; paCO_2 : 38 mmHg.

Sans aucune ventilation assistée.

Kaliémie restée normale entre 4,6 et 5,3 mEq.

L'amélioration stéthacoustique s'est produite entre le 15 et le 20 janvier après la première injection de 5 ampoules de corticoïdes, le désencombrement étant favorisé par la présence d'un tube trachéal.

Conclusion : Après un traitement d'urgence d'une menace de collapsus par une dose importance I.V. de phosphate de B.M. (64 mg), cette réanimation respiratoire a été menée avec 3 injections I.M. des 14, 23 et 30 janvier de respectivement 30, puis 18 mg et enfin 18 mg du mélange des deux sels de B.M. Après la première injection, le sixième jour, sans respirateur, la capnie est normale, la désaturation reste importante. Ce n'est que plus tard, après les deux autres injections, que la saturation redeviendra normale et que l'effet shunt sera levé. La dose totale de B.M. a été, du 14 au 30 janvier, de 66 mg, soit un peu plus de 4 mg par jour.

• OBS. N° 11 : Blo..., homme de soixante-sept ans

Pneumopathie aiguë en 1922. Bronchite chronique depuis 1945.

Admis le 17 janvier 1969 pour décompensation respiratoire au cours d'une bronchopathie aiguë.

Encombrement important : ronchus disséminés du troisième degré, sibilances disséminées du troisième degré. Obnubilation, cyanose très intense, tremblements et trémulations musculaires :

— SaO_2 : 76 % ; pH : 7,50 ; paCO_2 : 51 mmHg.

En raison de l'hématocrite à 64 %, deux saignées de 300 ml sont faites les 18 et 22 janvier.

Mise au S.F.4 : trois heures, puis six heures, puis sept heures par jour.

Le 24 janvier 1969 :

— SaO_2 : 69 % ; pH : 7,41 ; PaCO_2 : 46,5 mmHg.

Injection I.M. de 18 mg, soit 3 ampoules de B.M. phosphate + acétate.

Une heure après : hématomèse suivie quelques heures plus tard d'un mélæna. On apprend alors que le malade avait, vingt ans plus tôt, présenté un ulcus cliniquement guéri depuis.

Compensation des pertes sanguines digestives qui cessent le 7 février.

27 janvier 1969 : trois jours après l'injection de B.M. :

— SaO_2 : 84 % ; pH : 7,39 ; PaCO_2 : 46 mmHg.

30 janvier 1969 :

— SaO_2 : 77 % ; pH : 7,42 ; PaCO_2 : 45,5 mmHg.

7 février 1969 :

— SaO_2 : 81 % ; pH : 7,42 ; PaCO_2 : 42 mmHg.

En conclusion : Chez un malade présentant des antécédents ulcéreux de vingt ans d'ancienneté, et présentant d'autre part une bronchite chronique de vingt-quatre ans d'ancienneté, on note une décompensation respiratoire caractérisée surtout par une grande hypoxie et une hypercapnie modérée qui persiste du 17 au 24 janvier, malgré une ventilation intermittente de trois à sept heures par jour au Celog 2, puis au S.F.4. L'encombrement est important avec ronchus disséminés, mais le malade, bien qu'obnubilé, est capable d'expectorer.

Le 24 janvier 1969 : injection de 18 mg de phosphate + acétate de B.M. ; une heure plus tard, hématomèse ; au troisième jour, amélioration de l'effet shunt. Compensation ultérieure de l'hématémèse. Amélioration rapide des signes d'encombrement pendant les jours qui suivent l'injection de B.M.

Au total : Cette réanimation a été menée avec 18 mg de B.M. en dose unique, auxquels s'ajoutent 12 mg pratiqués avant l'action de réanimation proprement dite, sous forme de phosphate administré par voie parentérale.

L'origine du saignement digestif est un ulcus de la P.C. Le mélæna a persisté longtemps (quatorze jours). L'hypoxie importante est une cause favorisante possible d'hémorragie digestive ; il ne semble pas que l'injection de phosphate + acétate de B.M. pratiquée une heure avant cet accident, puisse être obligatoirement responsable ; il faut rappeler que sept jours avant, le malade avait reçu 12 mg de phosphate de B.M. par voie parentérale sans résultat appréciable sur les gaz du sang. Il faut retenir l'amélioration de

l'effet shunt après l'injection unique du mélange des deux sels de B.M. et l'amélioration des signes stéthacoustiques.

Notons l'absence de perturbation de la kaliémie, à vrai dire corrigée par l'apport quotidien de 75 mEq de K⁺ en perfusion.

• **OBS. N° 12 :** Coq..., homme de soixante-neuf ans

Bronchiteux chronique de plus de dix ans d'ancienneté et cirrhose ascitique extrêmement importante. Le volume de l'ascite crée une gêne mécanique évidente et a favorisé la décompensation respiratoire au cours d'une bronchopathie aiguë.

Entré dans le service le 30 janvier 1969 : cyanose très sévère, encombrement considérable.

— SaO₂ : 33 % ; pH : 7,27 ; PaCO₂ : 81 mmHg.

Intubation immédiate. E.C.G. : grosse hypertrophie droite. Ponction de 3,700 l d'ascite. On vérifie que la kaliémie est normale ; on contrôle soigneusement l'équilibre électrolytique.

Le 31 janvier 1969, œdème diffus attribué à une baisse de la pression oncotique plasmatique ; perfusion d'albumine ; les œdèmes régressent en quelques jours. Kaliémie normale.

Ce même jour, injection de 30 mg de phosphate + acétate de B.M. quelques heures après l'hématémèse.

Le 1^{er} février 1969 : malade intubé ; sans respirateur depuis plus de trente minutes.

— SaO₂ : 56 % ; pH : 7,37 ; PaCO₂ : 60 mmHg.

Le 3 février 1969 :

— SaO₂ : 78,5 % ; pH : 7,40 ; PaCO₂ : 55 mmHg.

Le 5 février 1969 :

— SaO₂ : 85,5 % ; pH : 7,39 ; PaCO₂ : 47 mmHg.

Le 5 février 1969 : extubation, après que l'on ait vérifié le retour complet de la conscience. Pas de complication hémorragique ultérieure.

Le 7 février 1969 : le malade se lève.

Le 10 janvier 1969 : il se déplace ; prend ses repas à table.

Conclusion : Chez un grand insuffisant respiratoire bronchiteux chronique, deux causes de décompensation se sont conjuguées d'une part, une volumineuse ascite cirrhotique qui a nécessité une ponction d'urgence d'autre part, une bronchopathie aiguë : désaturation à 33 %. Malgré une hématémèse qui s'est produite le 31 janvier, injection quelques heures plus tard de 30 mg de phosphate + acétate de B.M. sans incidents ultérieurs.

A la vingt-quatrième heure, la désaturation reste importante.

Au troisième jour, amélioration très importante des gaz du sang qui se confirme le cinquième jour ; amélioration parallèle des signes stéthacoustiques ; pas d'hypokaliémie chez un malade dont la kaliémie était soigneusement équilibrée par perfusions. Cette réanimation a donc été menée avec des doses relativement modestes de corticoïdes.

• **OBS. N° 13 :** Dub..., homme de soixante-deux ans

Bronchiteux chronique de très ancienne date avec insuffisance respiratoire de type mixte.

— Capacité vitale : 2.343 ; 52 % de la théorique.

— V.E.M.S. : 1.316 ; 42 % de la théorique.

— V.E.M.S./C.V. : 56 % ; théorique : 70 %.

— V.R. : 1.620 ; théorique : 1.880.

— C.T. : 3.963 ; théorique : 6.370.

— V.R./C.T. : 40,8 % ; théorique : 29,5 %.

Première défaillance respiratoire le 25 avril 1968 : obnubilation, cyanose, encombrement respiratoire.

— SaO_2 : 56 % ; pH : 7,29 ; PaCO_2 : 66 mmHg.

Administration quotidienne de phosphate de B.M. du 25 au 28 avril inclus de 8 ml du 29 avril au 2 mai inclus, et de 4 mg du 3 mai au 6 mai inclus.

Amélioration progressive des gaz du sang ; ventilation assistée intermittente ; kinésithérapie.

Le 7 mai :

— SaO_2 : 97 % ; pH : 7,52 ; PaCO_2 : 38 mmHg.

Au total, cette première réanimation a été menée avec 80 mg de phosphate de B.M. injectable, auxquels s'ajoutent pendant cinq jours, 5 mg *per os*, soit un total de 85 mg.

Deuxième réanimation pour un fait similaire de décompensation respiratoire sévère avec obnubilation, cyanose, encombrement, ronchus disséminés.

Admission le 23 janvier 1969.

Le 24 janvier 1969 :

— SaO_2 : 57 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 73 mmHg.

Malade traité par ventilation assistée instrumentale, sept à neuf heures et demie par jour.

Le 24 janvier 1969 : injection I.M. d'une dose unique de 15 ampoules, soit 30 mg de phosphate + acétate de B.M.

Au troisième jour :

— SaO_2 : 59 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 75 mmHg.

Au sixième jour :

— SaO_2 : 81 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 76 mmHg.

Au dixième jour :

— SaO_2 : 91,5 % ; pH : 7,38 ; PaCO_2 : 57 mmHg.

Amélioration ultérieure de la PaCO_2 .

Au total : Cette seconde réanimation a pu être menée avec une dose unique de 30 mg de B.M. au lieu des 85 mg de la première réanimation chez un même malade dans une situation biologique très comparable.

• OBS. N° 14 : Hoi..., homme de cinquante ans

Séquelles de pleurésie purulente gauche datant de 1932 : bronchite chronique depuis une dizaine d'années.

Obésité importante : 91,700 kg pour 1,70 m.

Syndrome obstructif très important.

— C.V. : 3.226 (68 %).

— V.E.M.S. : 1.107 ; + 32 % de la théorique.

— V.E.M.S./C.V. : 34 % ; théorique : 73,5 %.

— V.R. : 5.622 ; théorique : 1.720.

— C.T. : 5.848 ; théorique : 6.490.

— V.R./C.T. : 45 % ; théorique : 26,5 %.

Amélioration du V.E.M.S. de 14,5 % après aleudrine.

Entre le 9 février 1966 en décompensation respiratoire modérée :

— SaO_2 : 81,5 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 59,2 mmHg.

Traité par phosphate de B.M. : 4 mg en injection I.M. quotidienne.

Le 15 février :

— SaO_2 : 92,5 % ; pH : 7,43 ; pCO_2 : 48,8 mmHg.

Parallèlement, le malade a reçu un traitement de désinfection, kinésithérapie, ventilation assistée intermittente plusieurs heures par jour. Toutefois, la poursuite d'un traitement corticoïde est rendu nécessaire tant par la dyspnée que par les signes d'auscultation et le phosphate de B.M. n'est cessé que le 7 mars 1966.

Au total, ce traitement a donc été mené avec 27 injections de 4 mg de phosphate de B.M., soit 108 mg.

Le 11 mars :

— SaO_2 : 83 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 61 mmHg.

Ce n'est que le 28 mars que les gaz du sang redeviennent presque normaux :

— SaO_2 : 94 % ; pH : 7,36 ; PaCO_2 : 43,5 mmHg.

Deuxième épisode beaucoup plus sévère de décompensation respiratoire ; admission le 13 décembre 1968 : obnubilation sérieuse, encombrement ; la toux grasse se montre inefficace et une kinésithérapie est nécessaire pour provoquer l'expectoration. A l'auscultation : ronchus nombreux.

— SaO_2 : 75 % ; pH : 7,32 ; PaCO_2 : 84 mmHg.

Traitement par ventilation assistée intermittente quatre heures par jour au masque, kinésithérapie, aérosols, injection immédiate de 5 ampoules de phosphate + acétate de B.M., soit 30 mg ; saignée de 400 ml.

Administration parallèle d'antibiotiques, de diurétique, tonocardiaques.

Le 20 décembre :

— SaO_2 : 88 % ; pH : 7,36 ; PaCO_2 : 60 mmHg.

Le 26 décembre :

— SaO_2 : 95 % ; pH : 7,27 ; PaCO_2 : 58 mmHg.

Le 3 janvier :

— SaO_2 : 95 % ; pH : 7,53 ; PaCO_2 : 47,5 mmHg.

Parallèlement, le poids de 123 kg à l'entrée tombe à 115 kg le 8 janvier.

Conclusion : Malade obèse, bronchiteux chronique, grand insuffisant respiratoire, présentant un syndrome obstructif majeur avec des troubles de la ventilation profonde ; diminution de la ductance $R/V = 53$ % ; gradient d'oxygène effectif : 22,5 mmHg. Une première fois, en 1966, se produit une décompensation respiratoire d'intensité moyenne, traitée par ventilation assistée intermittente, antibiotiques, corticoïde. Au total, 105 mg de phosphate de B.M. sont utilisés en un mois. Il faut cinq semaines pour ramener les gaz du sang à un chiffre acceptable :

— SaO_2 : 92 % ; PaCO_2 : 48 mmHg.

Deuxième épisode avec désaturation à 75 %, PaCO_2 à 84 mmHg. Injection unique de 30 mg de phosphate + acétate de B.M.

Le traitement parallèle, ventilation assistée, antibiotiques, etc., est identique très sensiblement à celui du premier épisode de décompensation. Il existe, de plus, un certain degré de bronchoplégie. Au bout de vingt-deux jours, les gaz du sang sont ramenés à des chiffres acceptables :

— SaO_2 : 95 % ; PaCO_2 : 47,5 mmHg.

L'injection d'une dose unique importante de phosphate + acétate de B.M. a donc permis de traiter cet épisode de décompensation avec 30 mg au lieu de 105 mg pour un précédent épisode chez le même malade et de faire baisser l'hypercapnie de 24 mmHg en sept jours.

• **OBS. N° 15 :** Clo..., femme de soixante et onze ans

Asthmatique depuis l'âge de dix-huit ans ; devenue bronchiteuse chronique depuis de nombreuses années avec sévère insuffisance respiratoire de type mixte :

- C.V. : 1.573 ; 69 % de la théorique.
- V.E.M.S. : 674 ; 42,5 % de la théorique.
- V.E.M.S./C.V. : 43 % ; théorique : 70 %.
- V.R. : 1.235 ; normal.
- C.T. : 2.808 ; théorique : 3.304.
- V.R./C.T. : 43,9 %.

Après aleudrine : amélioration de 27 % du V.E.M.S.

De plus, obésité : 68,800 kg pour 1,55 m.

Premier épisode de décompensation respiratoire.

Admission le 21 janvier 1966 : obnubilation, encombrement important :

- SaO_2 : 65 % ; pH : 7,38 ; PaCO_2 : 78 mmHg.

Traitée par phosphate de B.M. I.M. : 8 mg par jour jusqu'au 4 février, puis 4 mg par jour du 5 au 14 février inclus ; ventilation assistée intermittente ; traitement : antibiotique, kinésithérapie.

Le 24 janvier, soit deux jours après le début du traitement :

- SaO_2 : 82,5 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 66,4 mmHg.

Le 28 janvier 1966, sixième jour du traitement :

- SaO_2 : 89,5 % ; PaCO_2 : 56,8 mmHg.

Le 3 février 1966, douzième jour du traitement :

- SaO_2 : 89 % ; PaCO_2 : 59 mmHg.

Le 14 février 1966 :

- SaO_2 : 88,5 % ; PaCO_2 : 56,2 mmHg.

La malade quitte le service après avoir récupéré des fonctions psychiques, normales. L'E.C.G. montre un bloc gauche et une dilatation globale.

A la sortie du service :

- C.V. : 1.095 ; 45 % de la normale.
- V.E.M.S. : 480 ; 29 % de la théorique ;
- V.E.M.S./C.V. : 44 % ; théorique : 68,5 %.
- V.R./C.T. : 56 %.
- C.T. : 2.503 ; 67 % de la théorique.

Aleudrine : amélioration franche du V.E.M.S.

Coefficient de ductance au CO_2 : 64,4 %.

Deuxième épisode de décompensation :

Admission le 2 avril 1966 : décompensation moyenne ; œdèmes des membres inférieurs ; dyspnée ; pas de trouble grave de la conscience.

4 avril 1966 :

— SaO_2 : 77 % ; pH : 7,33 ; PaCO_2 : 69,2 mmHg.

Traitée comme précédemment : phosphate de B.M. I.M. : 8 mg par jour pendant quatorze jours, soit jusqu'au 16 avril, puis 4 mg par jour du 17 au 28 avril, soit onze jours supplémentaires, au total 150 mg de B.M. associés au traitement de kinésithérapie, ventilation assistée intermittente, antibiotiques, tonocardiaques et diurétiques.

Le 6 avril :

— SaO_2 : 77 % ; PaCO_2 : 71 mmHg.

Le 8 avril :

— SaO_2 : 78 % ; PaCO_2 : 74 mmHg ; pH : 7,31.

Le 12 avril :

— SaO_2 : 91,5 % ; PaCO_2 : 57,5 mmHg ; pH : 7,39.

Le 27 avril :

— SaO_2 : 87 % ; PaCO_2 : 67,9 mmHg ; pH : 7,33.

Malgré ce traitement, l'hypercapnie reste importante. On reprend les injections de phosphate de B.M. du 3 mai 1966 au 6 juin 1966 : 4 mg par jour, soit 136 mg supplémentaires échelonnés sur trente-trois jours.

Le 3 mai 1966 :

— SaO_2 : 83,5 % ; pH : 7,30 ; PaCO_2 : 75 mmHg.

Le 6 mai 1966 :

— SaO_2 : 84,5 % ; pH : 7,31 ; PaCO_2 : 68,2 mmHg.

Le 12 mai 1966 :

— SaO_2 : 84,5 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 63,5 mmHg.

Le 4 juin 1966 :

— SaO_2 : 92 % ; pH : 7,40 ; PaCO_2 : 57,9 mmHg.

Troisième épisode de décompensation :

21 juillet : admission en état de coma.

— SaO_2 : 40 % ; pH : 7,25 ; PaCO_2 : 84 mmHg.

Traitement habituel : kinésithérapie, assistance respiratoire continue, antibiotiques, tonocardiaques, diurétiques, équilibration électrolytique, corticoïdes ; injection I.M. de 8 mg de phosphate de B.M. du 21 au 30 juillet, puis 4 mg du 31 juillet au 23 août, soit 135 mg échelonnés sur trente-trois jours.

Le 22 juillet, deuxième jour du traitement :

— SaO_2 : 75 % ; pH : 7,41 ; PaCO_2 : 82 mmHg.

Le quatrième jour, le 25 juillet :

— SaO_2 : 71,5 % ; pH : 7,36 ; PaCO_2 : 70,4 mmHg.

Le huitième jour, le 29 juillet :

— SaO_2 : 83 % ; pH : 7,36 ; PaCO_2 : 61,9 mmHg.

Le 5 août :

— SaO_2 : 87 % ; pH : 7,39 ; PaCO_2 : 57,8 mmHg.

Le 12 août :

— SaO_2 : 90 % ; pH : 7,32 ; PaCO_2 : 54,4 mmHg.

Le 23 août :

— SaO_2 : 90 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 49 mmHg.

La malade quitte le service après avoir récupéré des fonctions psychiques normales.

Quatrième épisode de décompensation :

Episode d'un degré moyen, céphalées, sensation d'asthénie, inversion du rythme du sommeil, parfaitement remarqué par la malade, comme étant un signe précurseur de ses décompensations précédentes qui l'amènent à consulter à l'hôpital le 28 janvier 1969.

Râles sibilants et ronchus disséminés :

— SaO_2 : 93 % ; pH : 7,35 ; PaCO_2 : 58 mmHg.

Poids : 52 kg pour 1,55 m ; résultat obtenu à la suite d'un long régime régulier. Traitement : injection unique de 6 mg de phosphate + acétate de B.M.

Amélioration clinique subjective de la dyspnée à la quarante-huitième heure, traitement par ventilation assistée intermittente, antibiotiques, broncho-dilatateurs à la demande.

Le 4 février 1969, le septième jour :

— SaO_2 : 93,5 % ; pH : 7,41 ; PaCO_2 : 42 mmHg.

L'étude de la ventilation profonde montre comme précédemment une diminution modérée du coefficient de ductance tel que $\text{V.A.}/\text{V.} = 59,5$ %, et une augmentation du gradient d'oxygène effectif qui est de 30 mmHg.

Conclusion : Grande insuffisance respiratoire avec syndrome spiropneumonique obstructif et restrictif, altération de la ventilation profonde avec effet shunt, augmentation de l'espace mort.

Trois épisodes de décompensation sévère ont été traités pendant trois à six semaines par la ventilation assistée intermittente, la kinésithérapie, les traitements tonocardiaques, antibiotiques, etc., auxquels ont été ajoutés des doses de phosphate de B.M. administrées quotidiennement avec un total dépassant toujours 100 mg. Le quatrième épisode s'est traduit par des signes avant-coureurs d'encéphalopathie, mais une hypercapnie beaucoup plus modérée que lors des trois épisodes de décompensation précédents. Il est intéressant de noter que le traitement corticoïde s'est borné à une injection de 6 mg de phosphate + acétate de B.M. et que les gaz du sang, notamment la capnie, ont été rétablis à un niveau sub-normal en sept jours, la capnie a baissé de 58 à 53 torr pendant ce délai. Pas d'hypokaliémie deux jours après l'injection du corticoïde.

• **OBS. N° 16 :** Epa..., homme de soixante-sept ans

Longue histoire de bronchite chronique, dyspnéisante avec, en 1967, un syndrome obstructif très sévère :

— C.V. : 2.905 ; 84 % de la théorique.

— V.E.M.S. : 626 ; 26 % de la théorique.

— V.E.M.S./C.V. : 21,5 % ; théorique : 70 %.

— V.R. : 3.011 ; théorique : 1.560.

— C.T. : 5.906 ; normale.

— V.R./C.T. : 51 % ; théorique : 31 %.

Après aleudrine, amélioration de 18 % du V.E.M.S.

Le malade entre le 31 janvier 1969, présentant une bronchorrhée purulente très abondante, une cyanose importante, une dyspnée considérable, des ronchus et des sibilants intenses disséminés dans les deux champs pulmonaires. Traitement de désinfection.

Première injection de 18 mg de phosphate + acétate de B.M. le 31 janvier, en urgence, ventilation assistée intermittente, antibiotiques, kinésithérapie, micorène, tonicardiaques.

Le lendemain de cette injection, 1^{er} février :

— SaO_2 : 86,5 % ; pH : 7,39 ; PaCO_2 : 54,5 mmHg.

Poursuite du traitement.

Le 10 février :

— SaO_2 : 84 % ; pH : 7,36 ; PaCO_2 : 62,5 mmHg.

Seconde injection de 18 mg de phosphate + acétate de B.M.

Deux jours plus tard, 12 février :

— SaO_2 : 93 % ; pH : 7,35 ; PaCO_2 : 58 mmHg.

Amélioration appréciable de l'effet shunt.

Conclusion : Chez un très grand insuffisant respiratoire obstructif, présentant une bronchorrhée purulente très abondante avec une hypoxie et une hypercapnie modérée, première injection de 18 mg de phosphate + acétate de B.M., jointe au traitement habituel (antibiotique, kinésithérapie, ventilation assistée intermittente), permet d'obtenir une amélioration clinique, mais, au dixième jour, l'hypercapnie reste notable. Une deuxième injection de 18 mg de ce mélange de corticoïde est suivi le deuxième jour d'une amélioration appréciable de l'effet shunt.

• **OBS. N° 17 :** Ruf..., quarante-sept ans

Bronchite dyspnéisante depuis dix ans.

Fume 30 cigarettes par jour.

Spirographie :

- C.V. : 3.082 ; 65 % de la théorique.
- V.E.M.S. : 855 ; 24 % de la théorique.
- V.E.M.S./C.V. : 28 % ; théorique : 74,5 %.
- V.R. : 2.009 ; 126,5 % de la théorique.
- V.R./C.T. : 39,4 % ; théorique : 25 %.
- C.T. : 5.091 ; théorique : 6.360.

Temps de mixique : 8 mn 30 s.

Entre à l'hôpital le 30 janvier 1969 en raison d'une dyspnée importante avec cyanose au cours d'une bronchopathie aiguë.

— SaO_2 : 78 % ; pH : 7,36 ; PaCO_2 : 67,5 mmHg.

Ventilation assistée intermittente à l'appareil de Bird.

Le 1^{er} février, injection I.M. de 3 mg de phosphate + acétate de B.M. cinq jours plus tard, le 6 février :

— SaO_2 : 90 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 48 mmHg.

Le malade a reçu parallèlement un traitement antibiotique. L'amélioration clinique et stéthacoustique a été très appréciable dès la quarante-huitième heure depuis l'injection du corticoïde.

Conclusion : Bronchiteux spastique, obèse : 79 kg pour 1,69 m, avec sensibilité broncho-motrice franche pour l'aleudrine (amélioration du V.E.M.S. de 24 %).

Parallèlement à la ventilation assistée, aux broncho-dilatateurs, aérosols, aux antibiotiques, à la kinésithérapie, l'adjonction de 18 mg de corticoïdes, en dose unique, a été suivie d'une amélioration franche à la quarante-huitième heure et d'une amélioration extrêmement nette des gaz du sang quelques jours plus tard. Il s'agit d'un épisode de décompensation moyen.

• OBS. N° 18 : Pou..., soixante-cinq ans

Asthme surinfecté depuis quinze ans, sinusite, dilatation des bronches.

E.C.G. : cœur pulmonaire chronique.

Entre à l'hôpital le 30 août au cours d'un épisode de bronchopathie fébrile.

— SaO_2 : 86 % ; pH : 7,40 ; PaCO_2 : 59,5 mmHg.

— V.E.M.S. : 378 ml le 2 septembre.

Traitement antibiotique, aérosols.

Le 3 septembre : V.E.M.S. : 464 ml.

Injection de 6 mg de phosphate + acétate de B.M. dix heures après cette injection, amélioration du V.E.M.S. de plus de 51 % : 700 ml.

A la trente-sixième heure, amélioration du V.E.M.S. de plus de 100 % : 1.332 ml.

L'amélioration de l'auscultation est significative.

Le deuxième jour, V.E.M.S. : 504 ml à 9 heures, 799 ml à 17 h 30. Signes stéthacoustiques très discrets. Le troisième jour : V.E.M.S. : 669 ml, retour de la dyspnée subjective, accentuation nouvelle de signes stéthacoustiques.

On trouve alors :

— SaO_2 : 94,5 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 65,5 mmHg.

Le 6 septembre : injection de 12 mg de phosphate de Bétaméthasone.

En moins de huit heures, amélioration du V.E.M.S. : 70 %, passant de 604 à 1.134 ml.

Disparition des signes d'auscultation.

Le septième jour :

— SaO_2 : 94,5 % ; paCO_2 : 51 mmHg.

— Signes d'auscultation variables, le plus souvent très discrets.

Le V.E.M.S. revient au chiffre initial qu'au bout de ce délai.

En conclusion : Au cours d'un épisode de bronchite spastique avec hypoxie et hypercapnie modérées, une injection de 6 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone a permis d'obtenir, à la quatrième heure, une amélioration subjective, à la dixième heure, une amélioration stéthacoustique et fonctionnelle. Le troisième jour, réapparaissent les signes stéthacoustiques, la dyspnée ; on constate alors que l'effet shunt est moins important, mais que l'hypercapnie est augmentée. L'injection de 12 mg de phosphate seul de Bétaméthasone améliore le malade cliniquement et fonctionnellement dans les mêmes délais que l'injection précédente de phosphate + acétate. Cette amélioration se prolonge davantage que lors de la première injection, il est possible que la première injection ait laissé une dose rémanente d'acétate, susceptible de potentialiser son effet lors de l'injection ultérieure de phosphate pur.

• OBS. N° 19 : Fid..., homme de soixante-deux ans

Long passé de bronchite chronique, avec dyspnée d'effort consécutive à une pneumopathie aiguë en 1942.

Ex grand fumeur.

Spirogramme :

— C.V. : 1.830 ; à 48 % de la théorique.

— V.E.M.S. : 578 ; 21,5 % de la théorique.

— V.E.M.S./C.V. : 31,5 % de la théorique.

— V.R./C.T. : 65 % de la théorique.

Après aleudrine, amélioration du V.E.M.S. de + 19 %.

Surcharge auriculaire droite à l'E.C.G.

Premier épisode de décompensation le 24 juin 1967 :

— SaO_2 : 84 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 63 mmHg.

Traité par ventilation assistée intermittente, antibiotiques, diurétiques, tonocardiaques, aérosols, kinésithérapie. On ajoute à ce traitement 16 mg par jour de phosphate de Bétaméthasone injectable.

Le 30 juin, au bout de quatre jours :

— SaO_2 : 89,5 % ; pH : 7,35 ; PaCO_2 : 66 mmHg.

Le 3 juillet : réduction de la dose de phosphate de Bétaméthasone à 8 mg par jour, puis à 4 mg par jour le 9 juillet, puis doses régulièrement décroissantes à partir du 22 juillet.

On note le 11 juillet :

— SaO_2 : 93 % ; pH : 7,43 ; PaCO_2 : 56,7 mmHg.

Et le 18 juillet :

— SaO_2 : 94,5 % ; PaCO_2 : 52,8 mmHg.

Ce n'est qu'à la longue, le 4 août, au bout de plus de cinq semaines, que l'on obtient :

— SaO_2 : 95,5 % ; PaCO_2 : 50,6 mmHg.

Donc, épisode de décompensation d'intensité moyenne, traitée par le phosphate de Bétaméthasone, en doses quotidiennes dégressives, 274 mg en quarante-deux jours.

Second épisode de décompensation. Admission le 4 janvier, en état de dyspnée et de cyanose importante. On fait immédiatement une saignée, assistance ventilatoire intermittente, traitement antibiotique, traitement diurétique, injection de 30 mg de phosphate + acétate de B.M. le deuxième jour, 6 janvier :

— SaO_2 : 77 % ; PaCO_2 : 70 mmHg.

Les signes d'auscultation persistent avec des lacunes, des râles sous-crépitaux du degré 2, un wheezing important. Persistance d'un œdème des membres inférieurs.

Le 8 janvier, quatrième jour : injection de 18 mg de phosphate de Bétaméthasone.

Le 10 janvier :

— SaO_2 : 82 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 62 mmHg.

Mais par la suite, on assiste à des variations de l'hypercapnie que n'arrivent à contrôler trois doses de 18 mg le 24, 30 janvier et 10 février, notamment le 7 février :

— SaO_2 : 91 % ; pH : 7,38 ; PaCO_2 : 62 mmHg.

Le 13 février, trois jours après l'injection de corticoïdes :

— SaO_2 : 84,5 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 73,5 mmHg.

Cependant les signes d'auscultation dès le 24 janvier se sont améliorés de façon significative, les œdèmes ont disparu. Il ne persiste que quelques ronchus épars.

En conclusion : Chez ce malade, un premier épisode de décompensation respiratoire avait permis d'obtenir en quarante-deux jours une capnie à 50,6 mmHg avec une saturation normale. Au cours d'un second épisode dix-huit mois plus tard, après seulement 5 injections de phosphate + acétate de Bétaméthasone, au total 100 mg, on ne parvient pas dans le même délai à obtenir une capnie inférieure à 73,5 mmHg et l'hypoxie persiste à 84,5 %. Le reste du traitement a été en tout point comparable au traitement de 1967.

Il est possible que le malade bénéficie davantage d'un traitement corticoïde avec des injections quotidiennes d'un dérivé plus rapide plutôt que d'injections espacées d'un produit à effet prolongé. Il faut toutefois préciser, chez ce très ancien bronchiteux, à dix-huit mois de distance, la réversibilité des altérations broncho-pulmonaires au cours de la décompensation, peut-être plus difficile à obtenir et peut exiger un traitement inflammatoire particulièrement intensif ou prolongé.

• **OBS. N° 20 :** Bac..., femme de cinquante-neuf ans

Bronchite chronique d'ancienne date, décompensation respiratoire sévère avec confusion, station debout impossible, flapping trémor, cyanose très importante de plus, thrombo-phlébite de la jambe droite, obésité importante. Ventilation assistée intermittente, traitement antibiotique : héparine, diurétiques, micorène.

A l'entrée, le 14 janvier 1969 :

— SaO_2 : 54 % ; pH : 7,35 ; PaCO_2 : 71,5 mmHg.

Injection de 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone.

Le 16 janvier, deuxième jour :

— SaO_2 : 67 % ; pH : 7,32 ; PaCO_2 : 80 mmHg.

La malade, qui était traitée avec un appareil du type I.P.P.B., est alors ventilée avec une machine volumétrique.

L'étude ultérieure des gaz du sang est impossible en raison du traitement anticoagulant. On note une amélioration progressive en dix jours environ des signes d'auscultation et des signes d'encombrement. Aucune perturbation de la kaliémie. Ultérieurement, on note le 14 février :

— SaO_2 : 96 % ; pH : 7,40 ; PaCO_2 : 49,5 mmHg.

Conclusion : Chez cette grande obèse, en état de grande décompensation respiratoire où il était souhaitable d'utiliser le moins possible de corticoïdes, tant en raison de l'obésité que de la thrombo-phlébite, une dose de 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone seulement a été injectée. Les gaz du sang n'ont pas été significativement améliorés à la quarante-huitième heure. L'amélio-

ration de l'auscultation s'est faite progressivement dans les huit à dix jours qui ont suivi. L'amélioration clinique a été parallèle ; disparition progressive de la cyanose, possibilité de sevrage au respirateur.

• **OBS. N° 21 : Cai...**, homme de trente-sept ans

Obèse : 87 kg pour 1,71 m.

Cardiopathie droite électriquement décelable, avec hépatomégalie, œdème des membres inférieurs, reflux hépato-jugulaire chez ce bronchiteux chronique de très ancienne date qui présente de nombreux épisodes de bronchite dyspnéisante.

Depuis 1967, ces épisodes s'accompagnent de décompensation respiratoire.

Premier épisode en mai 1968 :

— SaO_2 : 60 % ; pH : 7,25 ; PaCO_2 : 78 mmHg.

Encéphalopathie avec obnubilation, flapping trémor, traité par ventilation assistée intermittente, antibiotiques, tonicardiaques, diurétiques et corticoïdes sous la forme de phosphate de Bétaméthasone : 16 mg, puis 4 mg par jour. Au total : 104 mg en vingt-cinq jours.

Quarante-huit heures après la première mesure des gaz du sang, on note :

— SaO_2 : 75 % ; pH : 7,30 ; PaCO_2 : 63 mmHg.

Au dixième jour :

— SaO_2 : 82 % ; pH : 7,32 ; PaCO_2 : 61 mmHg.

Au dix-huitième jour :

— SaO_2 : 88 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 50 mmHg.

Ainsi cet épisode de décompensation aiguë a-t-il été traité par 104 mg de phosphate de Bétaméthasone en vingt-trois jours, délai nécessaire pour ramener la capnie à un chiffre acceptable : 50 mmHg.

Au cours d'un second épisode, décompensation du 11 août au 10 septembre avec :

— SaO_2 : 47 % ; PaCO_2 : 79 mmHg.

Le malade est traité pendant quinze jours par le phosphate de Bétaméthasone injectable, puis *per os* (59 mg), tout le traitement étant égal par ailleurs, ventilation assistée, antibiotiques notamment ; l'hypercapnie résiduelle au bout d'un mois de traitement reste à 69 mmHg.

Au cours d'un troisième épisode de décompensation, le 19 novembre 1968, la gravité du syndrome étant importante, coma de stade 1, bruit de galop droit, œdèmes, reflux hépato-jugulaire, en dehors de la réanimation respiratoire, le malade reçoit le 19 novembre 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone en intra-musculaire.

Le lendemain, 20 novembre, on trouve :

— SaO_2 : 53 % ; pH : 7,29 ; pCO_2 : 83 mmHg.

Le 22 novembre :

— SaO_2 : 85 % ; pH : 7,25 ; PaCO_2 : 86 mmHg.

Le 4 décembre :

— SaO_2 : 72 % ; pH : 7,25 ; PaCO_2 : 90 mmHg.

Le 8 décembre, injection de 12 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone.

Quatre jours plus tard, le traitement étant par ailleurs identique, on note :

— SaO_2 : 81 % ; pH : 7,24 ; PaCO_2 : 76,5 mmHg.

Mais par la suite, pendant le deuxième mois de traitement, malgré la ventilation intermittente instrumentale, les traitements antibiotiques, l'hypercapnie oscille entre 60 et 70 mmHg, puis s'élève le 25 janvier à 75,5 mmHg, malgré l'administration quotidienne de 40 mg par jour, puis 20 mg de méthylprednisolone.

En conclusion : Il s'agit d'un très grand insuffisant respiratoire, obèse, cardiaque droit, qui a présenté plusieurs épisodes de décompensation. A la réanimation respiratoire, s'est ajouté tantôt un traitement par des doses quotidiennes importantes de phosphate de Bétaméthasone, tantôt un traitement par des doses quotidiennes importantes de méthylprednisolone ; enfin par deux doses de respectivement 30 et 12 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone. Les variations des gaz du sang ne semblent avoir été influencées nettement par aucune de ces thérapeutiques chez un malade qui, au terme d'un très long passé d'insuffisance respiratoire avec plusieurs épisodes comateux, est voué à conserver une hypercapnie résiduelle irréductible très importante.

L'observation est à rapprocher de celle de FIDE et de celle de LANG, et aussi de celle de GRAV.

• OBS. N° 22 : Gra..., homme de cinquante-neuf ans

Très long passé de bronchite chronique, grande insuffisance respiratoire :

— C.V. : 43 % de la théorique à 1.830.

— V.E.M.S. : 562 ; 18 % de la théorique.

— V.E.M.S./C.V. : 31 % ; théorique : 72 %.

— V.R./C.T. : 56 % ; théorique : 28 %.

— V.R. : 2.321 ; 140 % de la théorique.

— C.T. : 4.151 ; 70 % de la théorique.

Ce malade présentait plusieurs épisodes de décompensation de plus en plus graves, le 1^{er} octobre 1966 :

— SaO_2 : 53 % ; pH : 7,40 ; PaCO_2 : 63,5 mmHg.

Réanimation respiratoire, désinfection, ventilation intermittente. Le malade est traité par 16 mg, puis 8 mg, puis 4 mg par jour de phosphate de Bétaméthasone injectable pendant quinze jours.

Au deuxième jour :

— SaO_2 : 82,5 % ; PaCO_2 : 59,7 mmHg.

Au dixième jour :

— SaO_2 : 92 % ; pH : 7,38 ; PaCO_2 : 52 mmHg.

Au vingt-troisième jour :

— SaO_2 : 93 % ; PaCO_2 : 44,6 mmHg.

Ainsi, cette première décompensation a-t-elle été traitée par le phosphate de Bétaméthasone. Au total, 120 mg en quinze jours.

Hypercapnie résiduelle très faible.

Le 15 novembre 1968, second épisode de décompensation :

— SaO_2 : 76 % ; pH : 7,37 ; PaCO_2 : 64 mmHg.

Traité par phosphate de Bétaméthasone en dehors de la réanimation respiratoire et de la ventilation assistée, 24, puis 20, puis 16 mg par jour ; au total, en neuf jours : 92 mg.

Le quatrième jour :

— SaO_2 : 88 % ; pH : 7,41 ; PaCO_2 : 53 mmHg.

Soit après l'administration de 72 mg de phosphate de Bétaméthasone. Le chiffre d'hypercapnie se montre ensuite irréversible.

Le 19 janvier 1969 : nouvel épisode de décompensation avec encéphalopathie grave à la suite d'une nouvelle bronchopathie aiguë, céphalées, paresthésies, troubles de la mémoire, inversion du rythme somnique, trémulations musculaires, même déficit moteur de l'hémicorps gauche transitoire avec Babinski également transitoire. On note, en outre, des signes de défaillance cardiaque droite, extrêmement nets, gros flapping tremor. Réanimation respiratoire, ventilation assistée intermittente au masque, désinfection, kinésithérapie.

Le 20 janvier :

— SaO_2 : 56 % ; pH : 7,38 ; PaCO_2 : 63 mmHg.

Le 21 janvier : injection de 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone.

Le 27 janvier, six jours après l'injection :

— SaO_2 : 59 % ; pH : 7,30 ; PaCO_2 : 64 mmHg.

Par la suite, amélioration sous l'effet de l'ensemble de la thérapeutique en grande partie.

Le 4 février :

— SaO_2 : 81,5 % ; pH : 7,39 ; PaCO_2 : 51,5 mmHg.

Mais le 14 février :

— la PaCO_2 dépasse à nouveau 70 mmHg.

En conclusion : Chez ce malade qui présente un très grand syndrome obstructif et de graves altérations de la ventilation profonde

($VA/V = 37,2\%$), on assiste depuis trois ans à une aggravation progressive des altérations des gaz du sang et des épisodes de décompensation respiratoire provoquée par le moindre épisode bronchitique ; de plus, la tolérance cérébrale à l'hypoxie et à l'acidose est de moins en moins bonne.

La réversibilité de l'hypercapnie et de l'hypoxie est de plus en plus difficile à obtenir, laissant le malade au terme de la période de réanimation avec une hypercapnie résiduelle importante, irréductible.

Les diverses réanimations ont été menées avec l'adjonction de corticoïdes selon des méthodes différentes. Dans aucun cas, l'adjonction de ces corticoïdes n'a permis d'obtenir un résultat rapide et décisif. C'est l'ensemble des méthodes de réanimation qui a permis chaque fois d'obtenir à la longue un résultat appréciable.

• OBS. N° 23 : Lan..., homme de quarante-six ans

Pleurésie gauche en 1944, puis série de pneumopathie aiguës. Grand fumeur de plus de 20 g par jour. Ce bronchiteux chronique, grand éthylique de surcroît, fait plusieurs fois par an des épisodes de décompensation respiratoire et présente une hypercapnie irréductible à plus de 50 mmHg.

Au cours d'un de ces épisodes, débutant le 9 août 1968, on note :

— SaO_2 : 78 % ; pH : 7,32 ; $PaCO_2$: 60,2 mmHg.

Mais, malgré la ventilation assistée, la désinfection, la kinésithérapie, les aérosols, on note le septième jour :

— SaO_2 : 69 % ; pH : 7,36 ; $PaCO_2$: 80 mmHg.

Le malade est ventilé sept heures par jour avec machine volumétrique.

Au bout de quatre jours, on note :

— SaO_2 : 80 % ; pH : 7,30 ; $PaCO_2$: 81 mmHg.

Et au bout de sept jours :

— SaO_2 : 85 % ; pH : 7,35 ; $PaCO_2$: 71 mmHg.

Finalement, on obtient, à la fin d'un mois de ce traitement :

— SaO_2 : 84 % ; pH : 7,33 ; $PaCO_2$: 68 mmHg.

Injection intra-musculaire de 12 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone.

Le troisième jour :

— SaO_2 : 87 % ; pH : 7,34 ; $PaCO_2$: 67 mmHg.

Le neuvième jour, gaz du sang comparables :

— SaO_2 : 86 % ; pH : 7,36 ; $PaCO_2$: 62 mmHg.

Au cours de l'épisode de décompensation suivant, le 5 décembre 1968 :

— SaO_2 : 80 % ; pH : 7,32 ; $PaCO_2$: 69 mmHg.

Bronchopathie subaiguë, malade obnubilé, éthylysme. Ventilation I.P.P.B. : quatre heures, puis sept heures par jour. Malgré tout, au bout de quinze jours, le 19 décembre :

— SaO_2 : 83 % ; pH : 7,34 ; PaCO_2 : 73,5 mmHg.

Injection de phosphate de Bétaméthasone : 4 mg par jour du 21 décembre au 2 janvier. Au bout de six jours de traitement :

— SaO_2 : 80 % ; pH : 7,32 ; PaCO_2 : 70 mmHg.

Mêmes chiffres au bout du douzième jour du traitement.

Conclusion : Chez ce malade qui présente une très grave insuffisance respiratoire au terme d'une longue évolution de bronchite chronique, de tabagisme, l'éthylysme, avec une décompensation cardiaque droite pratiquement incessante, hépatomégalie, reflux hépatojugulaire, œdèmes des membres inférieurs, on arrive peu à peu, au cours des années, à un stade d'irréversibilité relative de l'hypercapnie et de l'hypoxie, stade où, au cours des épisodes de décompensation induits des surinfections bronchiques, les traitements corticoïdes n'apportent pratiquement aucune modification à l'hypoxie, à l'hypercapnie et à l'effet shunt quels que soient ces corticoïdes et leur mode d'administration.

Si, pour le clinicien, en présence d'une décompensation respiratoire sévère, il semble logique de prescrire des traitements anti-inflammatoires lorsqu'il existe des signes stéthacoustiques de bronchopathie obstructive, une dyspnée expiratoire avec wheezing ou *a fortiori* la notion clinique antérieure de réversibilité au moins partielle, il n'en reste pas moins souhaitable de chercher d'obtenir des effets physiologiques au moindre prix.

C'est dans ce but que nous avons essayé d'utiliser une dose importante unique d'un produit à effet rapide et prolongé, le mélange de phosphate et d'acétate de Bétaméthasone, le plus souvent à la dose de 30 mg.

La surveillance clinique et spirographique de malades atteints de dyspnée asthmatiforme traitée avec une dose unique, mais moindre de ce mélange, nous a fait penser que nous pourrions obtenir au cours des réanimations, un effet anti-inflammatoire appréciable au bout de quelques heures, vingt-quatre heures au maximum dans la plupart des cas et pendant une durée de plus de huit jours dans la plupart des cas.

Partis de ces données, nous avons utilisé ce corticoïde rapide et prolongé toutes les fois que les signes cliniques stéthacoustiques et que la notion d'urgence paraissaient l'imposer : dans ces conditions, nous n'avons pas pu chaque fois faire systématiquement une étude des gaz du sang avant et après chaque

injection selon un protocole rigide dont l'application aurait pu nuire parfois à la qualité de nos soins d'urgence.

Dans ces conditions, on ne peut juger donc l'action du corticoïde sur les signes cliniques et sur les gaz du sang que dans deux cas :

- dans le premier cas, on observe une amélioration rapide dans les cinq jours qui suivent l'injection intra-musculaire ;
- dans le deuxième cas, en présence d'une situation stagnante qui dure depuis quelques jours, on décide d'ajouter cette thérapeutique et on constate une variation significative.

* *

A) Chez 18 malades, nous avons comparé les gaz du sang 20 fois, d'une part de 1 heure à 2 jours avant une injection de 6 à 30 mg de phosphate + acétate de Bétaméthasone, et d'autre part de 1 à 5 jours après cette injection :

Le *Tableau XII* montre les faits suivants :

a) *La saturation artérielle moyenne passe de :*

— 71,7 % à 81,6 % (+ 9,9 %).

Différence significative ($0,02 < P < 0,05$) (comparaison des moyennes de données apariées).

b) *La PaCO_2 moyenne passe de :*

— 67,1 mmHg à 65,3 mmHg (— 1,8).

Différence non significative ($0,05 < P < 0,10$).

La *figure VII* illustre l'amélioration fréquente de l'effet shunt.

B) L'utilisation du mélange de phosphate + acétate de Bétaméthasone :

Elle a permis, chez plusieurs malades qui avaient eu plusieurs réanimations, de traiter l'épisode de décompensation avec une dose totale inférieure à la moitié de la dose nécessaire pour traiter, avec le phosphate seul, des épisodes antérieurs. Ce sont les cas des *observations n°s 13, Dub... Roger* (30 mg au lieu de 85 mg); *obs. n° 5, M. Cai... Roger* (30 mg au lieu de 100 mg); *obs. n° 14, M. Hoi... Léon* (30 mg au lieu de 105 mg).

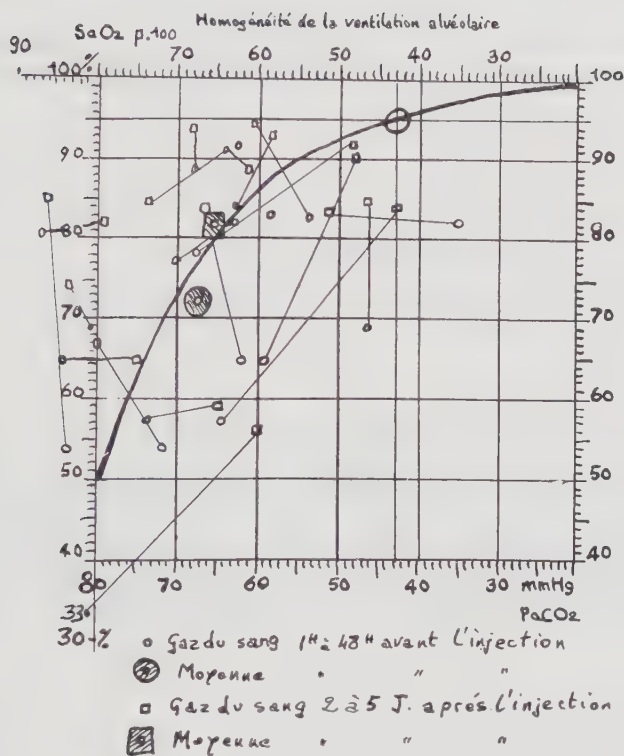
TABLEAU XII

20 cas de décompensation respiratoire chez 18 bronchiteux chroniques

OBS.	NOM	AGE SEXE	SaO ₂		DOSE (ml)	PaCO ₂ (mmHg)	
			J - x	% j + x		J - x	j + x
2	MOUL.	M 66	J - 2 65.5	J + 5 64.5	5	J - 2 66.3	J + 5 59.8
3	BRUN.	F 75	J - 1 82.5	J + 3 94.5	5	J - 1 60.3	J + 3 54.3
4	DUPI.	M 62	J 64.5	J + 2 91.5	5	J 59.4	J + 2 48.2
5	CAIL.	M 43	J 80.5	J + 1 82	5	J 87	J + 1 79
7	GOUJ.	M 64	J 57	J + 2 84	5	J 64.8	J + 2 50
9	BARR.	M 39	J 82	J + 3 83	5	J 34.9	J + 3 50.9
11	BLON.	M 67	J 69	J + 3 84.5	3	J 46.5	J + 3 46.5
12	COQU.	M 69	J 33	J + 2 56	5	J 81	J + 2 60
12	COQU.	M 69	J 82.5	J + 3 82.5	2	J 59.5	J + 3 58.5
13	DUBR.	M 62	J 57	J + 3 59	5	J 73.5	J + 3 75
14	HOIS.	M 54	J 75	J + 1 74.5	5	J 84	J + 1 75
16	EPAL.	M 61	J 91	J + 2 88.5	5	J 64	J + 2 61
16	EPAL.	M 61	J 84	J + 2 93	3	J 62.5	J + 2 58
17	RUFI.	M 47	J - 2 78	J + 5 90	3	J - 2 67.5	J + 5 48
19	FIDE.	M 62	J - 2 77	J + 2 82	3	J - 2 70	J + 2 62
20	BACH.	F 59	J 54	J + 2 67	5	J 71.5	J + 2 80
21	CAIL.	M 38	J 53.5	J + 3 85	5	J 83	J + 3 86
23	LANG.	M 46	J 69	J + 1 74	5	J 80.5	J + 1 83
Moyenne			71.7 %	81.6 %		67.1 mmHg	65.3 mmHg
Différence			S - 0.02 < P < 0.05			NS - 0.05 < P < 0.10	

Gaz du sang dans les 48 heures au maximum avant injection (jour J)
de phosphate + acétate de bétaméthasone et de 1 à 5 jours après (J + 1 à J + 5)

Figure 7



Dans d'autres cas, les épisodes de décompensation étaient de gravité peu comparable :

— Obs. n° 15 : Mme Clo... Marie, où le premier épisode s'accompagnait d'un coma de stade III.

C) Chez des malades qui ont eu des épisodes multiples de décompensation :

- Fid... Raymond : obs. n° 19.
- Lan... Maurice : obs. n° 23.
- Cal... Jacques : obs. n° 21.

Il est certain que la réversibilité s'estompe d'année en année et que, par suite, l'action des corticoïdes devient de plus en plus discutable. Chez ces malades, le phosphate pur, aussi bien que le mélange de phosphate + acétate de Bétaméthasone, ne parviennent pas à modifier significativement, à bref délai, les gaz du sang et l'effet shunt.

D) L'administration quotidienne de 3 à 4 g de chlorure de potassium :

Elle a été systématique chez ces malades, comme au cours de toute décompensation. Aucune hypokaliémie n'a été observée dans ces conditions.

E) Une hématomèse chez un ulcéreux (*obs. n° 11*) :

Elle s'est produite sept jours après l'injection de 12 mg de phosphate de Bétaméthasone et une heure après l'injection de 18 mg de phosphate + acétate. Par contre (*obs. n° 12*), une injection de 30 mg de phosphate + acétate, quelques heures après une hématomèse chez un cirrhotique, a été bien tolérée.

CHAPITRE V

DISCUSSION

L'ensemble des résultats montre que le mélange de phosphate et d'acétate de Bétaméthasone n'apporte pas, dans les dyspnées paroxystiques, dans les syndromes d'asthme à dyspnée continue, des résultats superposables d'un malade à l'autre ou même d'une injection à l'autre chez le même malade. La dispersion des résultats est très grande, tant en ce qui concerne la latence d'action que la durée d'action.

Dans certains cas, c'est la composante rapide qui agit en une à deux heures, mais pendant une durée qui ne dépasse pas vingt-quatre heures (*Tableau VI, obs. n^{os} 8 et 9*). Dans d'autres cas, au contraire, c'est la composante lente qui agit (*Tableau II*), de sorte que l'amélioration n'apparaît que passée la vingt-quatrième heure.

Dans la majorité des cas cependant, l'action de la composante rapide et l'action de la composante lente se succèdent et l'on constate alors un résultat précoce et prolongé.

La dispersion quantitative des résultats concernant tant la latence que la durée d'action, oblige donc à formuler ces résultats sous forme de probabilité. Cette dispersion de résultats s'explique en partie par le fait que les syndromes de dyspnée qui ont été traités n'étaient pas forcément superposables. Un état de mal asthmatique ou un asthme à dyspnée continue diffèrent sensiblement d'une bronchite spastique ou d'un asthme surinfecté chez un

même malade. Au cours d'essais itératifs, les syndromes traités ont pu également ne pas être rigoureusement superposables quant à leur physio-pathologie.

Enfin, lorsqu'il existe un facteur infectieux, il faut enregistrer avec une certaine réserve les améliorations d'une durée supérieure à huit jours, délai à partir duquel le traitement de désinfection et la kinésithérapie jouent un rôle appréciable, dont l'importance est encore une fois variable selon les syndromes traités.

Malgré les causes de dispersion de résultats, cette méthode clinique d'étude d'un corticoïde aisément réalisable a le mérite d'en refléter l'activité thérapeutique qu'en attend le clinicien.

Des méthodes de dosage chimique [22] offrent *a priori* une rigueur plus grande. Cependant, elles se heurtent aux difficultés qu'oppose la complexité du métabolisme de la Bétaméthasone et, pour l'instant encore, à certaines incertitudes concernant l'activité anti-inflammatoire particulière de certaines des fractions chromatographiques isolées du plasma, de la salive ou des urines. Au surplus, ces dosages plasmatiques ne sont-ils que le reflet très indirect de la répartition intra-cellulaire de ces métabolites qui conditionne finalement leur activité.

RESUME ET CONCLUSIONS

I. — Le mélange de phosphate + acétate de Bétaméthasone, à la dose de 6 mg par ml, a été administré une ou plusieurs fois, au total 53 fois à 32 malades qui présentaient tous un syndrome de dyspnée paroxystique (bronchite spastique, asthme à dyspnée continue surinfecté ou non, asthme à crises quotidiennes ou pluri-quotidiennes). Ces malades présentaient des tests respiratoires de provocation positifs.

Ont été étudiés trois critères d'efficacité :

— le V.E.M.S. ;

— la dyspnée subjective ;

— les signes d'auscultation : sous-crépitations, ronchus, sibilants avec trois degrés pour chacun de ces trois signes stéthacoustiques.

Les faits suivants ont été objectivés :

A) LATENCE D'ACTION

a) L'AMÉLIORATION SUBJECTIVE précède souvent l'amélioration spirographique et stéthacoustique. Elle se produit 22 fois sur 52 dans la première heure, alors que l'amélioration du V.E.M.S. ne se produit que 3 fois sur 43 dans ce délai. Au cours des trois premières heures, l'amélioration subjective survient 29 fois sur 52,

l'amélioration du V.E.M.S. 11 fois sur 43, l'amélioration stéthocoustique 4 fois sur 40. L'amélioration de l'auscultation et du V.E.M.S. sont donc souvent contemporaines.

b) L'AMÉLIORATION a manqué 8 fois sur 43 pour le V.E.M.S., 3 fois sur 52 pour la dyspnée et 4 fois sur 30 pour l'auscultation. Chacun des trois critères d'amélioration manque donc, dans environ 12 % des cas. Un seul ou plusieurs critères peuvent manquer chez un même malade.

c) LE PHOSPHATE DE BÉTAMÉTHASONE PUR en injection intramusculaire produit une amélioration des critères considérés, dans des délais comparables à ceux qui suivent l'injection du mélange de phosphate + acétate de Bétaméthasone. La composante rapide de ce mélange agit donc dans des délais prévisibles.

d) LA LATENCE D'ACTION n'est pas significativement influencée par la dose.

e) L'INJECTION DE DOSES ITÉRATIVES de deux à huit jours, après une première dose, ne modifie pas systématiquement les délais de latence de la deuxième dose.

B) DUREE D'ACTION

a) L'AMÉLIORATION SE PROLONGE au moins pendant quatre jours dans la moitié des cas environ, pour chacun des trois critères considérés. Cette amélioration se prolonge au moins huit jours dans 11 cas sur 43 pour le V.E.M.S., 7 cas sur 31 pour l'auscultation, 17 cas sur 49 pour la dyspnée. L'amélioration se prolonge dans quelques cas jusqu'au quatorzième jour, et même au-delà du vingtième jour, mais d'autres facteurs d'amélioration peuvent intervenir, notamment les antibiotiques, et une telle durée d'action n'est pas à prévoir, en principe, lorsque l'on injecte le mélange considéré.

b) LA DURÉE D'ACTION SUBJECTIVE a plus de chance de dépasser douze jours avec 30 mg qu'avec 6 mg, mais il ne s'agit pas d'un effet systématique et on ne saurait administrer de fortes doses dans

l'espoir d'avoir un effet plus prolongé. Par contre, la durée d'action concernant le V.E.M.S. n'a aucune chance d'être prolongée après une forte dose.

c) LES ÉCHECS ET LES AMÉLIORATIONS TROP FUGACES de moins de vingt-quatre heures sont moins fréquents en ce qui concerne la spiropgraphie. Ces échecs sont aussi nombreux avec 6 mg qu'avec 30 mg, mais cette dernière dose, il faut le souligner, est réservée à des dyspnées particulièrement sévères.

— C —

Etude d'un effet rémanent d'une première injection sur l'action d'une seconde injection faite de deux à huit jours plus tard. La deuxième injection a été pratiquée lorsque la récurrence des symptômes l'imposait.

a) LA LATENCE D'ACTION n'est pas influencée.

b) LA DURÉE D'ACTION de la deuxième dose n'est pas systématiquement prolongée. Elle ne l'est que dans des cas isolés.

c) L'AMÉLIORATION MAXIMALE DU V.E.M.S. n'est pas systématiquement plus grande après une deuxième dose qu'après la première.

II. — Par ailleurs, le mélange de phosphate + acétate de Bétaméthasone, le plus souvent à forte dose (30 mg), a été employé lors de décompensations respiratoires plus ou moins sévères.

Chez 18 malades, à 20 reprises, ont été comparés les gaz du sang de une heure à deux jours avant, et de un à cinq jours après une injection de phosphate + acétate de Bétaméthasone. La saturation artérielle moyenne est améliorée de + 9,9 % et la différence est significative. Par contre, la PaCO_2 n'est pas significativement améliorée. Au total, l'effet shunt est significativement amélioré dans la majorité des cas.

Il convient de rappeler que ces malades avaient en même temps une polythérapie qui n'avait pas été modifiée pendant le délai de surveillance considéré. Les gaz du sang ont toujours été prélevés sans l'usage du respirateur.

Enfin, il a été noté chez 4 malades qui avaient eu plusieurs épisodes de décompensation comparables, que l'usage du mélange de phosphate + acétate de Bétaméthasone permettait de diminuer la dose totale de corticoïdes nécessaires au traitement.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
KOURILSKY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. ASRILANT (M.). — Ensayo terapeutico con betametasona inyectable en diversas manifestaciones alergicas. (*Rev. Arg. de Alergia*, février 1963, n° 55.)
2. BEDELL (H.). — Symposium sur les applications cliniques de la Bétaméthasone. (New York, 8 mai 1961.)
3. BRUNE (J.), VEYRAT (A.) et GUYON (J.M.). — Action du phosphate de Bétaméthasone par perfusions I.V. en pathologie respiratoire. (*Cahiers Médicaux Lyonnais*, 30 mars 1965, t. 41, n° 6, p. 573.)
4. BUKANTZ SAMUEL (C.), FALLIERS (C.J.) et Coll. — Observations on the use of Betamethasone in the intractable asthmatic child. (*Symposium sur les Applications Cliniques de la Bétaméthasone*, New York, 8 mai 1961.)
5. CHARPIN (J.), PAYAN (H.), LUCCIONI (R.), LIEUTAND (R.I.), OHRESSER (Ph.), NOCOLINO (J.). — Le risque osseux chez les asthmatiques soumis au traitement cortisonique au long cours. (*Poumon et Cœur*, 1963, n° 10, 1205-1213.)
6. CHARPIN (J.), AUBERT (J.), BOUTIN (C.), OHRESSER (Ph.) et LUCCIONI (R.). — Un nouveau corticoïde : la Bétaméthasone. Utilisation dans le domaine pneumologique. (*Le Poumon et le Cœur*, 1963, 19, 529-536.)
7. CHARPIN (J.), TOUTIN (C.) et ROCCASERRA (J.P.). — Utilisation d'un corticoïde-retard injectable chez l'ulcéreux gastrique en pathologie respiratoire. (*J. F. de Méd. et Chir. Thor.*, 1962, XVI, n° 3, 271-274.)
8. COHEN (A.I.) et GOLDMANN (J.). — *Symposium sur les Applications Cliniques de la Bétaméthasone*, New York, 8 mai 1961.
9. CUEVA (J.), ZAMACONA (G.) et VILCHES (M.). — Estudio clinico de la Betamethasona en algunas enfermedades alergicas. (*Medicina Revista Mexicana*, 1961, 41, 377-380.)

10. FRANK. — *Symposium sur les Applications Cliniques de la Bétaméthasone.*
11. FRANKEL (D.B.), AARONSON (A.L.) et EHRLICH (N.J.). — Treatment of allergic patients with Betamethasone : an evaluation. (*Ann. Allergy*, 1962, 20, 649.)
12. GANT (J.R.) et GOULD (A.H.). — *Symposium sur les Applications Cliniques de la Bétaméthasone*, New York, 8 mai 1961.
13. GOLDMAN (L.). — *Symposium sur les Applications Cliniques de la Bétaméthasone*, New York, 8 mai 1961.
14. HAMPTON (J.F.). — *Symposium sur les Applications Cliniques de la Bétaméthasone*, New York, 8 mai 1961.
15. HAZARD (J.), MOTTE (G.) et RAUTUREAU (J.). — Résultats de l'emploi d'un nouveau stéroïde, le phosphate de Bétaméthasone dans l'asthme sévère de l'adulte. (*Presse Médicale*, 18 janvier 1964, n° 3, pp. 155-157.)
16. KOURILSKY (S.). — Résultats cliniques obtenus par la Bétaméthasone par voie orale et par voie intra-musculaire. (*Sem. Hôp.*, 1964, n° 51, 2787-2789.)
17. SOCIÉTÉ DE MÉDECINE DE NANCY (27 novembre 1963). — Emploi de la Bétaméthasone en médecine interne.
18. SCHWARTZ (E.). — Clinical evaluation of Betamethasone in chronic intractable bronchial asthma. (New York, 8 mai 1961.)
19. SCHWARTZ (E.) and al. — Betamethasone in bronchial asthma and other allergic disorders oral and parenteral thrapy. (*N.Y. J. Med.*, décembre 1963, 63 : 3, 114-120.)
20. TOOGOOD (John H.) — Betamethasone in the treatment of bronchial asthma. (*Canadian M.A.J.*, 1962, 86, 273-278.)
21. UNGER (D.L.) et BARTOLOMEI (R.). — Comparative effectiveness of Betamethasone and prednisone in chronic bronchial asthma. (*Ann. Allergy*, 1961, 19, 1312-1313.)
22. WEST (H.F.), MURPHY (D.) and BETHEL (A.M.). — Some aspects of the metabolism and disposition of Betamethasone. (*Acta Endocrinologica*, 1964, 45, 498-508.)

